



Faculté de Médecine

Département de Médecine Nucléaire et Radiobiologie

CONCEPTION ET RÉALISATION D'UN SIMULATEUR  
TOMOGRAPHIQUE TEP/TDM À BASE D'UN DÉTECTEUR  
UNIQUE

par Philippe Bérard

Philippe BÉRARD

Sherbrooke (Québec), Canada

Février 2006



Library and  
Archives Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Published Heritage  
Branch

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file    Votre référence*

*ISBN: 978-0-494-25945-0*

*Our file    Notre référence*

*ISBN: 978-0-494-25945-0*

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

  
**Canada**

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>I</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>III</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>IV</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>VII</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>VIII</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
1.1 IMAGERIE CHEZ LE PETIT ANIMAL .....	1
1.2 TECHNOLOGIES D'IMAGERIE.....	5
1.3 IMAGERIE MULTI-MODALE CHEZ L'HUMAIN ET LE PETIT ANIMAL .....	8
1.4 IMAGERIE TEP/TDM AVEC UN DÉTECTEUR À COUPLAGE INDIVIDUEL ET UNE ÉLECTRONIQUE UNIQUE ....	11
1.5 DESCRIPTION DU PROJET .....	14
1.6 ORGANISATION DU MÉMOIRE.....	15
<b>2. THÉORIE DE LA TDM.....</b>	<b>17</b>
2.1 INTERACTION DES RAYONS-X AVEC LA MATIÈRE .....	17
2.2 GÉNÉRALITÉS D'UN SYSTÈME TDM .....	22
2.2.1 Évolution des appareils TDM.....	22
2.2.2 Principales sources de rayons-X existantes .....	28
2.2.3 Détecteurs à rayons-X en TDM.....	37
2.2.4 Portique d'un appareil TDM.....	40
2.2.5 Collimateurs d'un appareil TDM.....	41
2.3 DÉFINITION DE LA DOSE .....	41
2.4 RECONSTRUCTION DE L'IMAGE.....	43
2.4.1 Prétraitement des données .....	43
2.4.2 Algorithme de reconstruction.....	46
2.5 QUALITÉ DE L'IMAGE .....	52
2.5.1 Résolution d'un appareil TDM.....	54
2.5.2 Le contraste de l'image.....	55
2.5.3 Le bruit dans une image .....	55
2.5.4 La fonction de transfert de modulation .....	56
2.5.5 Le rapport signal sur bruit.....	59
2.5.6 Le spectre de Wiener.....	60
2.5.7 La variance dans un pixel .....	60

2.6	LE COMPTAGE VS L'INTÉGRATION .....	64
<b>3.</b>	<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES PERMETTANT L'ACQUISITION D'IMAGES ANATOMIQUES .....</b>	<b>67</b>
3.1	MATÉRIELS COMPOSANT LE SIMULATEUR TEP/TDM .....	67
3.1.1	<i>Montage expérimental du simulateur TEP/TDM .....</i>	<i>68</i>
3.1.2	<i>Scintillateurs utilisés dans le détecteur TEP/TDM.....</i>	<i>69</i>
3.1.3	<i>Photodiodes utilisées dans le détecteur TEP/TDM .....</i>	<i>70</i>
3.1.4	<i>Chaîne électronique présente sur le simulateur TEP/TDM.....</i>	<i>71</i>
3.1.5	<i>Source de rayonnement utilisée sur le simulateur TEP/TDM .....</i>	<i>72</i>
3.1.6	<i>Mire utilisée sur le simulateur TEP/TDM.....</i>	<i>73</i>
3.1.7	<i>Ordinateur permettant le contrôle du simulateur TEP/TDM .....</i>	<i>75</i>
3.2	MÉTHODES POUR LA SIMULATION D'UN ANNEAU TDM .....	75
3.2.1	<i>Géométrie du simulateur TEP/TDM.....</i>	<i>77</i>
3.2.2	<i>Alignement de la source avec le centre de rotation.....</i>	<i>78</i>
3.2.3	<i>Acquisition des données .....</i>	<i>78</i>
3.2.4	<i>Traitement des données et reconstruction .....</i>	<i>78</i>
<b>4.</b>	<b>RÉSULTATS ET IMAGES OBTENUS AVEC LES DIFFÉRENTS DÉTECTEURS .....</b>	<b>81</b>
4.1	RÉSULTATS OBTENUS AVEC LE DÉTECTEUR DE 2 MM .....	81
4.2	RÉSULTATS OBTENUS AVEC LE DÉTECTEUR DE 1 MM .....	85
<b>5.</b>	<b>ANALYSE ET DISCUSSION .....</b>	<b>90</b>
5.1	OBSERVATIONS GÉNÉRALES .....	90
5.2	ANALYSE PAR RÉGIONS D'INTÉRÊT .....	92
5.2.1	<i>Images obtenues avec le détecteur de 2 mm.....</i>	<i>92</i>
5.2.2	<i>Images obtenues avec le détecteur de 1 mm.....</i>	<i>94</i>
5.3	CONCEPTION D'UN SYSTÈME D'IMAGERIE TEP/TDM .....	98
5.3.1	<i>Considérations géométriques .....</i>	<i>98</i>
5.3.2	<i>Résolution spatiale et performance .....</i>	<i>100</i>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>102</b>
	<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>105</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>106</b>

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1. Unités de Hounsfield de différents tissus biologiques. ....	22
Tableau 2.2. Méthodes et inconvénients d'augmenter le rapport signal sur bruit.....	59
Tableau 3.1. Caractéristiques des principaux scintillateurs utilisés en TEP. ....	69
Tableau 3.2. Coefficient d'atténuation des matériaux utilisés et leur équivalent biologique (ICRU 1989)..	74
Tableau 4.1. Résumé des paramètres d'acquisition des images obtenues avec le détecteur de 2 mm. ....	82
Tableau 4.2. Résumé des paramètres d'acquisition des images obtenues avec le détecteur de 1 mm. ....	85

# LISTE DES FIGURES

Figure 1.1. Images de deux souris ayant des tumeurs exprimant les gènes rapporteurs D2R et HSV-tk. Les souris ont été injectées avec deux traceurs différents, le FESP et le FPCV, qui sont spécifiques aux récepteurs exprimés par les gènes rapporteurs (Iyer 2001). .....	3
Figure 1.2. Modalités d'imagerie utilisées pour des études chez la souris. A) micro-TEP (« micro-PET »), B) micro-TDM (« micro-CT »), C) micro-TEM (« micro-SPECT »), D) phololuminescence, E) micro-IRM, F) bioluminescence (Massoud 2003). .....	6
Figure 1.3. Résolution spatiale de différents appareils TEP commerciaux et expérimentaux dans le monde (Lecomte 2004). .....	7
Figure 1.4. Une image TEP (à gauche) contient très peu d'information anatomique comparativement à l'image TEP/TDM (à droite) (Beyer 2000). .....	8
Figure 1.5. Appareil TEP/TDM fabriqué par la compagnie Philips. <a href="http://www.medical.philips.com/main/company/rsna_2004/showcase/petct.asp">http://www.medical.philips.com/main/company/rsna_2004/showcase/petct.asp</a> .....	9
Figure 1.6. Schéma illustrant le principe de fonctionnement d'un appareil TEP.....	11
Figure 1.7. Schéma illustrant le principe de fonctionnement d'un appareil TDM.....	12
Figure 2.1. Coefficient d'atténuation linéaire en fonction de l'énergie des principaux tissus biologiques (Gleason 1999). .....	20
Figure 2.2. Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM de première génération. ....	23
Figure 2.3 Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM de deuxième génération. ....	24
Figure 2.4. Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM de troisième génération. ....	25
Figure 2.5. Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM de quatrième génération. ....	26
Figure 2.6. Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM de cinquième génération. <a href="http://www.holistica.com/Pages/technology.html">http://www.holistica.com/Pages/technology.html</a> .....	27
Figure 2.7. Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM hélicoïdale. <a href="http://www.ctisus.org/gallery/multidetector.html">http://www.ctisus.org/gallery/multidetector.html</a> .....	28
Figure 2.8. Schéma d'un tube à rayons-X et principe de fonctionnement. ....	29
Figure 2.9 Spectre de rayons-X émis d'une cible de tungstène à une tension de 120 KV.....	31
Figure 2.10. Comparaison de l'exposition d'un objet par deux sources ayant des dimensions différentes. La plus grosse des deux sources introduit un brouillage non négligeable pour la résolution et le contraste de l'objet.....	33
Figure 2.11. Photo de la taille d'un tube à cathode froide comparativement à une calculatrice. <a href="http://oxfordxtg.com/products/coldcath.htm">http://oxfordxtg.com/products/coldcath.htm</a> .....	34
Figure 2.12. National Synchrotron Light Source (NSLS) du Brookhaven National Laboratory (BNL) situé à Long Island, New York. <a href="http://www.nsls.bnl.gov/about/tour/">http://www.nsls.bnl.gov/about/tour/</a> .....	35
Figure 2.13. Montage utilisant des cristaux mosaïques et permettant l'utilisation d'un flux de rayons-X quasi-monochromatique (Marziani 2002). .....	36

Figure 2.14. Illustration des différents principes de fonctionnement des détecteurs à rayons-X.....	38
Figure 2.15. Illustration de l'effet de durcissement du rayonnement sur le spectre de rayons-X. Le spectre est illustré avant atténuation et après avoir traversé 5 cm de tissus. ....	44
Figure 2.16. Illustration de l'obtention d'une projection (à gauche) et l'obtention d'un sinogramme (à droite).....	48
Figure 2.17. Filtre rampe limité en fréquence tel qu'utilisé dans l'algorithme de reconstruction tomographique lors de la convolution.....	51
Figure 2.18. Illustration des concepts définissant la qualité d'une image et la méthode d'évaluation les reliant (d'après Lancaster). ....	54
Figure 2.19. Illustration en a) de différentes formes de PSF pour les détecteurs A, B et C, et en b) leurs transformées de Fourier ou MTF. ....	57
Figure 2.20. Poids statistique pour un système d'intégration, de comptage simple et de comptage avec une pondération en énergie selon $E^{-3}$ (Giersch 2004). ....	65
Figure 3.1. Photographie du simulateur illustrant l'emplacement du détecteur, la mire et la source ainsi que leur déplacement menant à une acquisition tomographique. ....	68
Figure 3.2. Module de détection composé de quatre photodiodes à avalanche d'une surface de $3 \times 3 \text{ mm}^2$ . ....	70
Figure 3.3. Schéma de l'électronique utilisé lors de la simulation TDM.....	72
Figure 3.4. Source radioactive d' $^{241}\text{Am}$ utilisée lors des acquisitions. ....	72
Figure 3.5. Différentes énergies émises lors de la désintégration de l' $^{241}\text{Am}$ et leur pourcentage relatif. ...	73
Figure 3.6. A) Schéma de la mire. B) Photographie de la mire avec représentation de la trajectoire des photons la traversant. ....	74
Figure 3.7. Illustration de la séquence d'acquisition. a) Début de l'acquisition, la source balaie l'objet entre les positions 1 et 3, b) rotation de la mire correspondant à obtenir les trajectoires du détecteur voisin c) après quelques itérations d) dernière séquence d'acquisition, à remarquer, le détecteur se trouve au même endroit que la source initialement en a). ....	77
Figure 3.8. Spectre en énergie du rayon gamma de 60 keV émis par la source de $^{241}\text{Am}$ et mesuré par un cristal de LSO de $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$ couplé à une photodiode à avalanche. ....	79
Figure 4.1. Images obtenues avec le détecteur de 2 mm pour des temps d'acquisition de a) 5 secondes, b) 10 secondes, c) 20 secondes et d) 30 secondes par trajectoire. ....	82
Figure 4.2. Variation des valeurs absolues en HU pour les régions de Teflon et d'air de différents diamètres obtenues avec le détecteur de 2 mm.....	83
Figure 4.4. Rapport signal sur bruit des différentes régions de Teflon du haut et du bas des images de la figure 4.1 en fonction de la dose tel qu'obtenu avec le détecteur de 2 mm. ....	84
Figure 4.6. Images obtenues avec le détecteur de 1 mm pour des temps d'acquisition de A) 5 secondes, B) 10 secondes, C) 20 secondes, D) 30 secondes, E) 40 secondes et F) 50 secondes par trajectoire. ....	86

Figure 4.11. Déviation standard de la zone de Plexiglas en fonction de la dose pour le détecteur de 1 mm.<sup>89</sup>



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>CCD</b>	: <i>Charge-coupled device</i> (élément à transfert de charge)
<b>CIMF</b>	: Centre d'imagerie métabolique et fonctionnelle
<b>CNR</b>	: <i>Contrast to noise ratio</i> (rapport du contraste sur le bruit)
<b>COV</b>	: <i>Coefficient of variation</i> (coefficient de variation)
<b>CTDI</b>	: <i>Computed tomography dose index</i> (index de dose en tomodensitométrie)
<b>DQE</b>	: <i>Detective quantum efficiency</i> (rendement quantique de détection)
<b>ESF</b>	: <i>Edge spread function</i> (fonction de dispersion d'une bordure)
<b>FDG</b>	: $^{18}\text{F}$ -déoxy-D-glucose
<b>LMH</b>	: Largeur à mi-hauteur (Full width at half maximum <b>FWHM</b> )
<b>GDE</b>	: Geometric detection efficiency (efficacité de détection géométrique)
<b>HU</b>	: Hounsfield unit (unité de Hounsfield)
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>FDL</b>	: Fonction de dispersion linéaire (Line spread function <b>LSF</b> )
<b>MFES</b>	: 4,16 $\alpha$ [16 $\alpha$ - $^{18}\text{F}$ ]difluoro-11 $\beta$ -méthoxyestradiol
<b>FTM</b>	: Fonction de transfert de modulation (Modulation transfer function, <b>MTF</b> )
<b>NIM</b>	: Nuclear instrumentation module (module d'instrumentation nucléaire)
<b>NPS</b>	: Noise power spectrum (spectre de puissance du bruit)
<b>PDA</b>	: Photodiode à avalanche
<b>PSF</b>	: Point spread function (fonction de dispersion ponctuelle)
<b>QE</b>	: Quantum efficiency (rendement quantique)
<b>ROI</b>	: Region of interest (région d'intérêt)
<b>SNR</b>	: Signal to noise ratio (rapport signal sur bruit)
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie, tomodensitomètre ou tomodensitométrie
<b>TEM</b>	: Tomographie d'émission monophotonique
<b>TEP</b>	: Tomographie d'émission par positrons
<b>TPM</b>	: Tube photomultiplicateur

## RÉSUMÉ

Au cours des dernières années, la tomographie d'émission par positrons (TEP) s'est imposée comme l'outil diagnostique par excellence pour déceler la présence de tumeurs et caractériser leur statut métabolique. Comme les images TEP souffrent généralement d'une localisation anatomique imprécise, le diagnostic est d'autant plus fiable lorsque l'information fonctionnelle et métabolique fournie par la TEP peut être complétée par de l'information anatomique détaillée obtenue par une autre modalité d'imagerie comme la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'émergence de l'imagerie multi-modale TEP/TDM (ou "PET/CT") permet d'obtenir à tour de rôle l'information métabolique et anatomique du patient en effectuant successivement les examens TEP et TDM sans avoir à déplacer le patient, ce qui facilite beaucoup les procédures de fusion d'images. Toutefois, il peut arriver, vu le délai entre les deux examens, que le patient bouge ce qui cause des imprécisions dans les images fusionnées. Afin d'éviter ce problème, il a été proposé d'effectuer des acquisitions de type TDM et TEP avec le même détecteur et la même chaîne électronique, détectant à la fois le rayonnement émis par le radiotracer utilisé en TEP et les rayons-X de plus faible énergie utilisés en TDM. Un simulateur a été développé pour vérifier ce concept.

Le simulateur reproduit l'acquisition tomographique TDM grâce à un détecteur et deux plateaux rotatifs sur lesquels sont installées une mire et une source radioactive quasi ponctuelle de  $^{241}\text{Am}$  (60 keV) de 74 MBq, simulant une source de rayons-X. La source est interchangeable avec un second détecteur pour la détection TEP en coïncidence des photons d'annihilation. Le détecteur est composé d'un cristal d'oxyorthosilicate de

lutécium (LSO ou LYSO) couplé à une photodiode avalanche. L'électronique particulière à la TEP, fonctionnant en mode pulsé, permet de compter individuellement les rayons-X et ainsi d'obtenir des images TDM en mode comptage plutôt qu'en mode courant tel qu'utilisé conventionnellement. Cette technique permet de réduire considérablement l'exposition du patient à la radiation. La diminution de la dose absorbée chez le patient par l'utilisation de cette technique de détection pourrait faciliter les expériences où un suivi est nécessaire. À ce jour, les scanners TDM utilisés chez l'humain génèrent des doses plus élevées que ce qui est normalement absorbée en une année, ce augmente la probabilité de développement d'un cancer. Pour ce qui est des études chez les petits animaux, après seulement quelques études  $\mu$ TDM, l'animal doit généralement être sacrifié puisque les dommages créés par les radiations sont susceptibles d'altérer son métabolisme, voire même causer sa mort.

Les résultats obtenus avec le simulateur démontrent qu'il est possible d'obtenir des images TDM de contraste suffisants avec relativement peu d'exposition en mode comptage à l'aide d'un détecteur et l'électronique propres à la TEP. Les applications de ce type d'appareil en recherche sur modèle animal sont nombreuses et diversifiées: étude de la croissance normale, relation entre le génome et le phénotype chez les animaux génétiquement modifiés, étude de l'évolution des maladies et évaluation de l'efficacité des thérapies, développement de produits radiopharmaceutiques, etc. Chez l'humain, l'approche TEP/TDM proposée permettra d'améliorer la détection précoce des cancers et de faciliter le suivi des patients sous thérapie grâce à une réduction importante des doses de radiations. Tout dernièrement, l'imagerie multi-modale s'est taillée une place de

choix pour étudier l'expression génique et pour localiser des vecteurs utilisés en thérapie génique.

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Imagerie chez le petit animal

L'essor de l'imagerie chez le petit animal au cours des dernières années est dû à la conjoncture de plusieurs facteurs qui ont poussé les chercheurs à se doter d'appareils d'imagerie biomédicale spécialisés. L'achèvement du déchiffrement du génome chez le rat et la souris est l'un des principaux facteurs. Les similitudes de leur génome avec le génome humain et leur ressemblance au niveau physiologique avec l'homme permettent de créer des modèles pour les maladies humaines et ainsi favoriser la mise au point de nouvelles stratégies pour de meilleurs traitements (Chatziioannou 2002).

Au niveau de la recherche, l'utilisation de ces animaux respecte davantage l'éthique puisque la modification du génome et l'utilisation de certains produits aux effets méconnus chez l'humain peuvent être mortels (Balter 2000). De plus, le rat et la souris ont l'avantage de se reproduire rapidement, ne sont pas dispendieux et nécessitent des installations simples et peu volumineuses afin d'assurer leurs soins.

Comme la souris ne pèse que 30 grammes comparativement à 70 kg en moyenne pour l'homme, les appareils d'imagerie chez le petit animal se doivent d'être beaucoup plus précis en terme de résolution spatiale volumique que les appareils cliniques afin de fournir une information de qualité (Chatziioannou 2002). Holdsworth souligne qu'un élément de volume de  $1 \text{ mm}^3$  chez l'humain est l'équivalent chez les rongeurs à  $50 \mu\text{m}^3$  (Holdsworth 2002). Ces appareils doivent également être plus rapides afin d'être plus sensible au métabolisme rapide des animaux lors d'études dynamiques.

L'ensemble de ces facteurs a poussé les concepteurs des systèmes d'imagerie à modifier la géométrie et la structure des appareils afin d'optimiser leur résolution spatiale

et leur résolution temporelle. Les améliorations apportées ont permis de réduire considérablement le nombre de détecteurs et par le fait même le nombre de voies électroniques, occasionnant ainsi une diminution du coût total des systèmes d'imagerie pour petits animaux comparativement aux appareils d'imagerie clinique. Les innovations énumérées précédemment permettent aujourd'hui d'aborder la recherche sur modèle animal à une fraction du prix de ce qu'il en coûterait pour des projets de recherche chez l'humain. Ce secteur d'activité, maintenant connu sous le vocable "d'imagerie moléculaire", connaît aujourd'hui un développement sans précédent. L'imagerie moléculaire s'intéresse à l'exploration des processus biochimiques et moléculaires *in vivo* résultant de l'activité de protéines ou d'enzymes contrôlés par la présence de gènes. Le but ultime est la visualisation de l'expression de ces gènes à l'intérieur du sujet de manière quantitative et dynamique en absence ou présence d'un stimulus extérieur (Massoud 2003) (Figure 1.1).

Le perfectionnement et les améliorations apportés aux appareils d'imagerie ont stimulé l'intérêt pour la recherche sur petit animal. Cet engouement a poussé certains centres de recherche fortunés à se doter de plusieurs modalités d'imagerie différentes. Le développement de ces centres nécessite l'embauche de personnels multidisciplinaires afin de tirer profit des différentes avenues de recherche offertes par ces appareils (Cherry 2004). Des physiciens et des ingénieurs travaillent au développement des appareils afin que ceux-ci soient toujours plus performants et mieux adaptés aux phénomènes à observer, des informaticiens et des mathématiciens modélisent les processus métaboliques sous forme de compartiments cinétiques facilitant ainsi le traitement des données afin d'obtenir une meilleure compréhension des phénomènes, des chimistes,

biochimistes et radiopharmaciens développent les produits permettant de mettre en évidence les phénomènes moléculaires, des biologistes moléculaires et cellulaires identifient et analysent les phénomènes observés, de même que des médecins provenant de différents domaines de spécialisation afin de permettre le transfert des technologies développées de l'animal à l'humain puisque ces recherches sont effectuées avant tout pour leurs éventuelles retombées cliniques.

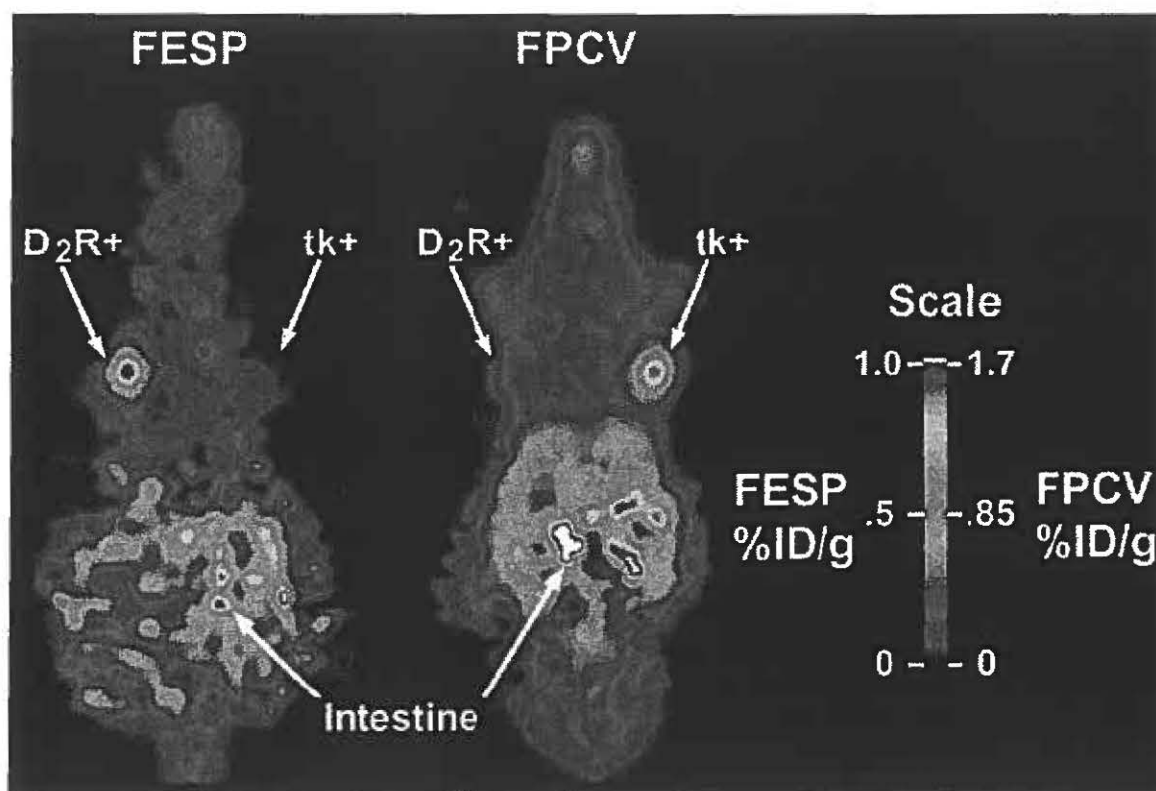


Figure 1.1. Images de deux souris ayant des tumeurs exprimant les gènes rapporteurs D2R et HSV-tk. Les souris ont été injectées avec deux traceurs différents, le FESP et le FPCV, qui sont spécifiques aux récepteurs exprimés par les gènes rapporteurs (Iyer 2001).

Un bon exemple de cette interdisciplinarité et des retombées au niveau clinique est le développement récent d'un radiotraceur au sein du Centre d'Imagerie Métabolique et Fonctionnelle (CIMF) de l'Université de Sherbrooke. Ce produit, le MFES (4,16 $\alpha$ [16 $\alpha$ -<sup>18</sup>F]difluoro-11 $\beta$ -méthoxyestradiol) (Seimbille 2002), a pour fonction de se

lier aux récepteurs d'estrogène. Puisque ces récepteurs se retrouvent en grande quantité dans la plupart des cancers du sein, la présence de MFES au niveau mammaire est un indicateur de la présence de cellules cancéreuses. Ce radiotraceur a été testé initialement avec succès chez des souris grâce au tomographe d'émission par positrons (TEP) animal de l'Université de Sherbrooke. Aujourd'hui, un protocole de recherche clinique sous la supervision d'un clinicien du Département de médecine nucléaire et de radiobiologie de l'Université de Sherbrooke est actuellement en cours afin de valider l'efficacité de ce traceur chez l'humain. Si les résultats sont positifs, ce radiotraceur pourrait compléter le FDG, un radiotraceur largement utilisé en diagnostic oncologique, mais qui n'est pas aussi spécifique que le MFES.

L'imagerie chez le petit animal permettra de transférer les connaissances acquises en recherche *in vitro* à la recherche *in vivo* dans plusieurs domaines de la biologie. Les projets de recherche permettront de favoriser l'imagerie de processus biochimiques et physiologiques *in vivo*, tels que l'expression des gènes, pour aider à comprendre les processus cellulaires dans leur micro-environnement intact, faciliter et accélérer le développement de nouveaux médicaments et favoriser l'introduction de nouvelles méthodes de suivi thérapeutique (Pomper 2001). La promotion d'approches multidisciplinaires dans le domaine de l'imagerie biomédicale et l'amélioration des appareils d'imagerie seront également nécessaires à ces nouveaux protocoles de recherche.



## 1.2 Technologies d'imagerie

Les appareils d'imagerie médicale peuvent fournir de l'information de nature anatomique, fonctionnelle ou moléculaire. Les modalités d'imagerie anatomique permettent d'identifier les différents tissus des structures internes d'un sujet, tandis que les modalités fonctionnelles permettent d'observer les mouvements physiologiques associés à ces structures internes, comme le flux sanguin, la fonction cardiaque, la respiration ou les déplacements péristaltiques. L'imagerie moléculaire permet quant à elle d'observer, habituellement à l'aide de sondes moléculaires spécifiques marquées d'un fluorophore ou d'un radiotraceur, les processus biochimiques ou physiologiques *in vivo* à la source de toute activité biologique. La force des modalités moléculaires est de permettre l'observation de changements au niveau de la fonction des organes ou des tissus avant qu'ils ne soient visibles au niveau anatomique. Ceci permet d'obtenir des diagnostics préventifs d'une maladie tout en facilitant son traitement et en limitant ses dommages (Pomper 2001).

Les modalités de type anatomique comprennent la radiographie et sa version tridimensionnelle; la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'imagerie par ultrasons. Des développements récents permettent aujourd'hui d'observer des phénomènes fonctionnels avec ces modalités à l'aide d'agents de contraste (Henderson 2003, Purdie 2001) mais pas au point de concurrencer les appareils dédiés essentiellement à l'imagerie moléculaire, sauf pour ce qui est des études fonctionnelles cérébrales avec l'IRM qui permettent d'obtenir une meilleure résolution spatiale avec des temps d'acquisition plus courts (Howseman 1999, Ogawa 1998).

Parmi les modalités d'imagerie moléculaire, notons; les appareils ayant permis d'établir les bases de la médecine nucléaire comme la gamma caméra utilisée en scintigraphie planaire ou en tomographie d'émission monophotonique (TEM), la tomographie d'émission par positrons (TEP) ainsi que l'imagerie par photoluminescence et bioluminescence (Figure 1.2).

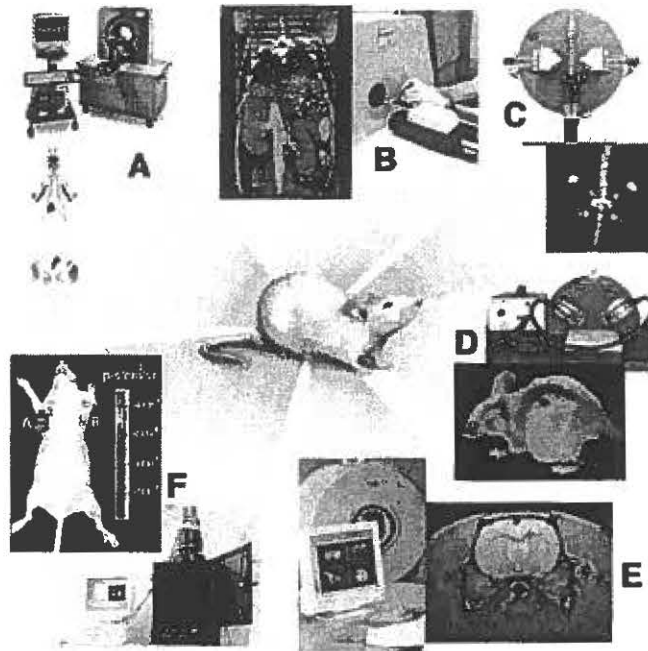


Figure 1.2. Modalités d'imagerie utilisées pour des études chez la souris. A) micro-TEP (« micro-PET »), B) micro-TDM (« micro-CT »), C) micro-TEM (« micro-SPECT »), D) photoluminescence, E) micro-IRM, F) bioluminescence (Massoud 2003).

Le groupe de recherche du Laboratoire de Tomographie d'Émission par Positrons (« LabTEP ») de l'Université de Sherbrooke a fait sa réputation dans le domaine de l'imagerie pour petits animaux en publiant, en octobre 1995, les premiers résultats expérimentaux obtenus à l'aide d'un appareil TEP dont la détection était basée sur le couplage d'un scintillateur à une photodiode à avalanche (PDA) (Lecomte 1995). En effet, les détecteurs traditionnels sont habituellement constitués d'une matrice de scintillateurs couplée à un seul tube photomultiplicateur (TPM). La position d'interaction

des photons d'annihilation est déterminée en faisant l'analyse par partage de lumière des cristaux au niveau du bloc détecteur, ce qui dégrade la résolution spatiale obtenue. Le principal avantage à utiliser des PDA pour la collecte de la lumière produite par l'interaction des photons d'annihilation au niveau du scintillateur est le couplage individuel de ce dernier à la photodiode. Ce couplage améliore la résolution spatiale et permet d'obtenir une meilleure localisation du radiotraceur (Lecomte 2004).

Par contre, le couplage individuel d'un scintillateur à une photodiode a nécessité le développement d'une électronique indépendante pour chaque voie de détection du scanner LabTEP. Ceci permet au système d'être paralysé beaucoup moins longtemps lorsqu'il y a détection d'un photon. Cet appareil a subi au cours des derniers mois une cure de rajeunissement et est toujours considéré, malgré son âge, comme l'un des plus performants au monde au niveau de la résolution spatiale (Figure 1.3).

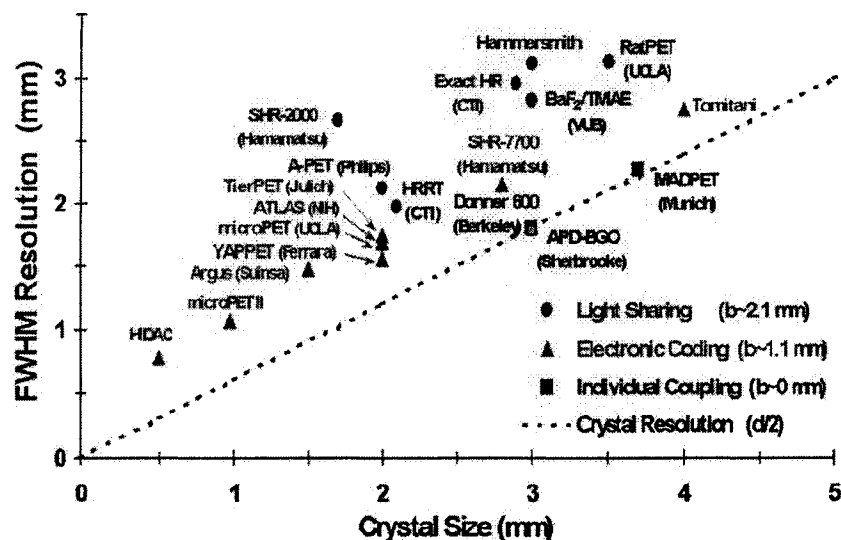


Figure 1.3. Résolution spatiale de différents appareils TEP commerciaux et expérimentaux dans le monde (Lecomte 2004).

### 1.3 Imagerie multi-modale chez l'humain et le petit animal

La TEP est une modalité d'imagerie essentiellement métabolique disposant de très peu d'information anatomique (Figure 1.4). Cette lacune est mise en évidence par le développement de nouveaux radiotraceurs très spécifiques et se localisant précisément dans les organes. Le couplage d'une modalité d'imagerie de type anatomique à celle-ci apporterait de nombreux avantages au niveau du protocole d'expérimentation et au niveau de la qualité des images de même qu'au niveau de leur interprétation. La fusion des images métaboliques et anatomiques permet une meilleure analyse et facilite l'interprétation du comportement du radiotraceur. De plus, elle permet de mieux quantifier la quantité de radiotraceur dans un organe ou tissu cible en fournissant une correction à l'atténuation grâce à une connaissance plus approfondie de l'anatomie (Beyer 2000).

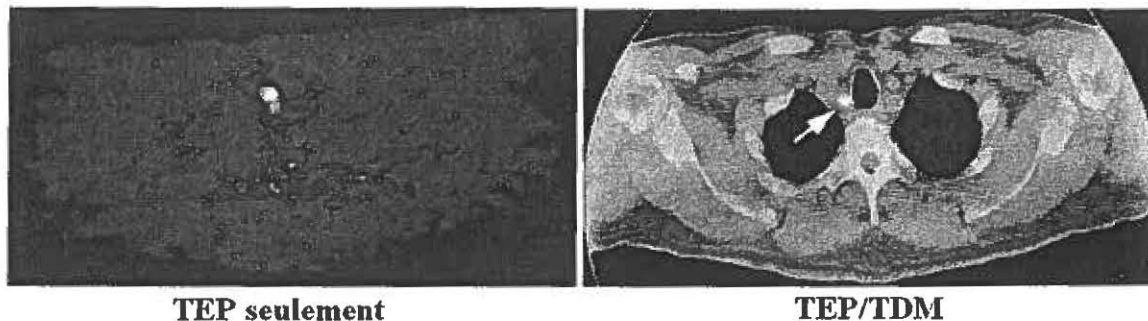
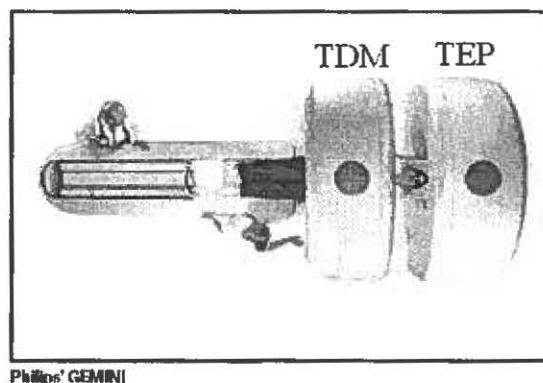


Figure 1.4. Une image TEP (à gauche) contient très peu d'information anatomique comparativement à l'image TEP/TDM (à droite) (Beyer 2000).

La fusion d'images provenant des modalités TEP et TDM ou IRM est préférée (Wahl 1993) et peut être effectuée grâce à des algorithmes de fusion d'images. Cependant ces procédures sont complexes et peu précises pour des régions en-dehors du cerveau (Townsend 2001). Ceci est causé par le déplacement des structures internes du corps humain lors du déplacement du patient d'un appareil d'imagerie à un autre ou

simplement par les processus physiologiques normaux, tels la respiration et les mouvements péristaltiques. Différentes méthodes mathématiques basées sur des transformées rigides ont été développées pour la fusion d'images, mais sont surtout efficaces pour les structures rigides comme le cerveau (Pelizzari 1989).

Des systèmes cliniques combinant la TEP et la TDM existent et sont aujourd'hui vendus par les trois principaux manufacturiers d'appareils d'imagerie TEP. Ces appareils sont basés sur la juxtaposition axiale d'un scanner TEP et d'un scanner TDM à l'intérieur d'une seule enceinte à l'intérieur de laquelle circule le lit supportant le patient (Figure 1.5). Ces appareils permettent de réduire considérablement la durée de l'examen pour le patient puisqu'il n'est plus nécessaire de se déplacer d'un scanner à l'autre. De plus, ils ont amélioré la qualité du diagnostic puisque les deux images sont acquises avec le patient couché dans la même position sur le même lit (Delbeke 2001, Charron 2000). Les procédures de fusion et de recalage d'images en sont simplifiées et la précision de la correction d'atténuation en mode TEP est améliorée (Beyer 2000) en éliminant le repositionnement du patient dans les différents appareils.



Philips GEMINI

Figure 1.5. Appareil TEP/TDM fabriqué par la compagnie Philips.  
[http://www.medical.philips.com/main/company/rsna\\_2004/showcase/petct.asp](http://www.medical.philips.com/main/company/rsna_2004/showcase/petct.asp)

Quelques groupes de recherche, s'inspirant des appareils cliniques vendus commercialement, ont déjà mis au point ou proposé des prototypes TEP/TDM pour petits animaux (Goertzen 2002, Khodaverdi 2001). Seulement, il ne s'agit en fait que d'un scanner TDM combiné à un scanner TEP, mettant ainsi en défaut une efficacité de détection optimale en négligeant l'utilisation d'une géométrie circulaire. De plus, certains des prototypes TEP/TDM nécessitent que l'animal tourne sur lui-même, ce qui peut entraîner des déplacements des organes internes et être difficile à réaliser si différentes sondes et appareils d'anesthésie sont rattachés à l'animal (Goertzen 2002).

Lors d'une étude métabolique, il est très important de perturber le moins possible la physiologie de l'animal. Or, il s'avère que l'utilisation de la TDM conventionnelle chez les petits animaux ne permet habituellement pas de faire de suivi prolongé puisque la dose absorbée lors d'une seule étude est trop grande. Peu d'information est publiée à ce sujet, mais les experts du domaine indiquent que la dose est trop élevée pour permettre le suivi et que celle-ci doit être diminuée (Ford 2003, Cherry 2004). Ceci entre en contradiction avec la plupart des projets de recherche utilisant la TEP où les conclusions de l'expérience nécessitent de faire des études avec suivi sur un même animal.

L'effet du rayonnement sur les souris peut être qualifié par le paramètre LD50/30, la dose nécessaire pour tuer 50 % d'un groupe de souris sous étude dans les 30 jours suivant la première irradiation, qui se situe à environ 50 cGy (Kohn 1956). Cette valeur peut être encore plus faible pour les sujets malades ou ayant des immunodéficiences. Un examen TDM typique donne couramment une dose d'environ 5 cGy, soit 10 % du LD50/30. Or Raaphorst et al. ont publié qu'une dose aussi faible que 1 cGy peut induire des effets thérapeutiques sur certaines cellules cancéreuses, pouvant ainsi fausser les

résultats de certains protocoles de recherche (Raaphorst 1999). Afin de réaliser des études multi-modales faisant appel à l'utilisation de rayons-X dans un contexte d'imagerie moléculaire, il serait préférable de réduire la dose absorbée par le sujet en deçà de 1 cGy par examen. Ainsi il sera possible de faire le suivi sur un même animal sur plusieurs jours

## 1.4 Imagerie TEP/TDM avec un détecteur à couplage individuel et une électronique unique

La tomographie d'émission par positrons consiste en la détection, en coïncidence, de deux photons d'annihilation de 511 keV émis suite à l'annihilation d'un positron ( $\beta^+$ ) avec un électron ( $e^-$ ) du milieu (Figure 1.6). Le positron provient de la désintégration d'un radioélément attaché à un radiotraceur biologique ou radiopharmaceutique. Ce dernier est préalablement injecté au patient et s'accumule préférentiellement ou se joint spécifiquement à des récepteurs cellulaires à l'intérieur du sujet. Le traceur le plus commun est le fluorodéoxyglucose (FDG), un analogue du glucose, absorbé préférentiellement par les cellules cancéreuses.

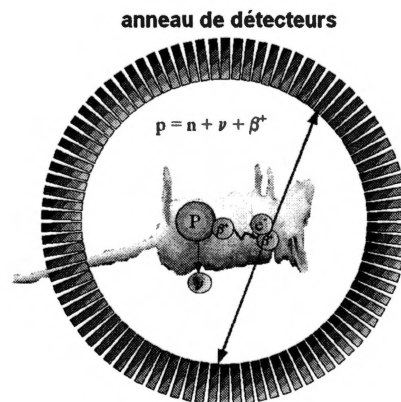
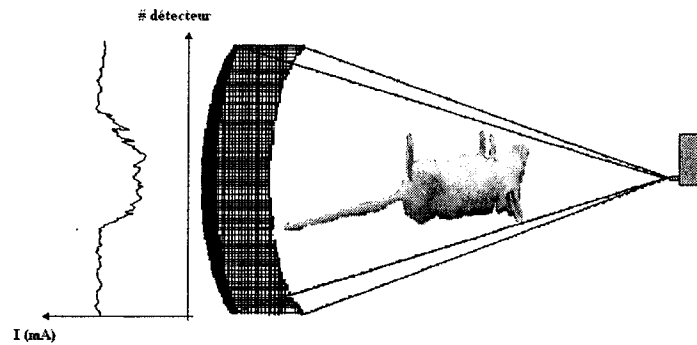


Figure 1.6. Schéma illustrant le principe de fonctionnement d'un appareil TEP.

La tomodensitométrie permet d'obtenir une mesure d'atténuation de rayons-X, variant de 20 à 140 keV. Une coupe tomodensitométrique est obtenue en mesurant l'atténuation de l'objet sous plusieurs angles. Comme les tissus biologiques ont des densités différentes, il est possible de reconstruire la carte des coefficients d'atténuation du sujet et ainsi permettre l'identification des différents tissus (Figure 1.7).



**Figure 1.7.** Schéma illustrant le principe de fonctionnement d'un appareil TDM.

L'électronique traditionnelle utilisée par la TEP et la TDM n'est pas compatible puisqu'ils font des mesures du rayonnement de manières différentes. Dans le cas de la TDM, le détecteur intègre le flux de rayons-X et le transforme en courant. En TEP, chaque photon d'annihilation est comptabilisé individuellement (avec son information temporelle et son énergie) afin de déterminer s'il y a eu coïncidence avec un autre détecteur de l'anneau. En spectroscopie nucléaire, ces deux modes se nomment respectivement « intégration » et « comptage » (Knoll 2000). L'approche adoptée par l'Université de Sherbrooke afin de combiner ces deux appareils, consiste à utiliser le même système de détection et la même électronique pour fusionner les deux modalités d'imagerie. Cette nouvelle approche n'a jamais été explorée auparavant dans le développement d'un appareil TEP/TDM. Cependant elle a déjà été abordée dans le cadre



d'un appareil TEM/TDM et TDM seulement (Hasegawa 1991, Gleason 1999) mais les auteurs mentionnent que l'électronique peu rapide représente un problème important afin de permettre une acquisition TDM en mode comptage dans des temps raisonnables.

Le rendement lumineux, la vitesse d'émission des scintillateurs TEP, les avancées en microélectronique et un traitement de signaux numériques en temps réel ayant considérablement évolué au cours des dix dernières années, il est maintenant possible de considérer l'utilisation d'un même détecteur pour identifier le rayonnement de 511 keV du mode TEP et le rayonnement de plus faible énergie utilisé en TDM (20 keV à 140 keV) (Saoudi 1999, Fontaine 2003). De plus, l'expérience acquise par le groupe de développement en instrumentation TEP, fruit d'une collaboration du Pr. Roger Lecomte de la faculté de Médecine et du Pr. Réjean Fontaine de la faculté de Génie de l'Université de Sherbrooke, permet d'envisager le développement d'un détecteur TEP/TDM avec une électronique unique, compacte, de faible bruit et assez rapide pour permettre l'imagerie anatomique d'un petit animal.

Afin de parvenir à fusionner les détecteurs TEP et TDM en un seul, l'apport de la meilleure technologie disponible pour différentes composantes d'un appareil TEP est nécessaire et n'aurait pu être réalisé il y a quelques années. Les scintillateurs doivent être bien adaptés à la détection du rayonnement de 511 keV, soit posséder un bon pouvoir d'arrêt et être suffisamment rapides pour permettre la détection en coïncidence avec une haute résolution temporelle. Ils doivent également émettre suffisamment de lumière et posséder un temps de décroissance court afin de permettre la détection d'un flux élevé de photons de faible énergie émis par un tube à rayons-X.

L'électronique doit être suffisamment compacte pour permettre l'intégration de plusieurs détecteurs de surface aussi petite que  $\sim 1 \text{ mm}^2$ . Elle se doit d'être peu bruyante afin d'observer les photons de faible énergie avec un rapport signal sur bruit élevé, et elle se doit d'être suffisamment rapide pour ne pas être paralysée par le flux élevé de photons provenant du tube à rayons-X. D'un autre côté, les photodiodes avalanches employées comme photodétecteur doivent être peu bruyantes et bien adaptées aux longueurs d'onde émises par le scintillateur.

En plus de fournir tous les avantages propres à l'imagerie multi-modale énumérés, l'approche préconisée permettrait d'obtenir une fusion d'image spatiale parfaite en plus d'offrir la possibilité d'étudier la physiologie et l'anatomie du sujet quasi-simultanément. Ce système de détection combiné réduit considérablement le volume de l'appareil et par le fait même son coût. De plus, le mode électronique de comptage des photons permet de réduire l'exposition du sujet pour une même qualité d'image (Watt 2003, Cahn 1999).

## **1.5 Description du projet**

L'objectif de ce projet de maîtrise consiste à valider le concept d'imagerie anatomique par rayons-X chez les petits animaux sur la base des détecteurs et de l'électronique utilisés en TEP. Une source de rayonnement de 60 keV ( $^{241}\text{Am}$ ) se rapprochant de l'énergie utilisée en imagerie TDM chez les petits animaux a été utilisée. Afin d'acquérir des images TDM en mode comptage, un système de traitement de signaux nucléaires CAMAC a été combiné à une chaîne électronique TEP. Cet ensemble

a par la suite été monté sur un support contrôlé par des moteurs à pas afin de simuler une acquisition tomographique complète, le tout contrôlé par ordinateur.

Une fois les images obtenues et le principe de bi-modalité démontré à l'aide d'un seul détecteur, il a été possible d'estimer la dose nécessaire pour obtenir une image de qualité diagnostique en TDM pour un petit animal.

## **1.6 Organisation du mémoire**

Un modèle théorique de l'acquisition des images TDM permettra d'approfondir le concept de fusion des modalités TEP et TDM en un seul appareil. Dans les sections suivantes, l'interaction des rayons-X avec la matière biologique, les concepts définissant la dose et les différentes composantes d'un appareil TDM et son évolution seront présentés afin de mieux comprendre l'implication de chaque élément composant ce système. Par la suite, la reconstruction de l'image sera abordée ainsi que la qualité de l'image définie par la résolution spatiale, le contraste et le bruit de l'image. La dernière section sera consacrée au mode de fonctionnement électronique permettant la fusion des appareils TEP et TDM en un seul appareil grâce à un détecteur unique et ses avantages. Étant donné que plusieurs étudiants ont déjà, dans leur mémoire ou thèse, expliqué les aspects théoriques de la TEP, le mémoire s'attardera peu sur cet aspect. Il s'attardera plutôt sur l'introduction dans son ensemble de la tomodensitométrie en donnant suffisamment de références pour que le lecteur puisse approfondir certains sujets s'y rapportant. Par la suite, le montage utilisé sera expliqué en détails en plus des méthodes employées afin d'obtenir des images. Les images seront ensuite analysées d'après leur

qualité en fonction de l'exposition utilisée. Le mémoire se terminera en discutant de la performance attendue du futur appareil TEP/TDM de l'Université de Sherbrooke.

## **2. THÉORIE DE LA TDM**

Lors du dernier chapitre, l'importance d'un appareil TEP/TDM tant au niveau clinique qu'au niveau de la recherche a été présentée. Les sections suivantes concernent les notions théoriques inhérentes à la tomodensitométrie et son fonctionnement.

La tomodensitométrie (TDM) est une modalité d'imagerie médicale anatomique assistée par ordinateur permettant d'observer les coupes tomographiques d'un sujet en mesurant la densité des tissus via le taux d'absorption des rayons-X. Pour ce faire, une acquisition est effectuée sur l'ensemble des projections couvrant un plan de l'objet étudié. Les données obtenues sont, par la suite, traitées par un algorithme de reconstruction d'images à l'aide d'un ordinateur.

La qualité de l'image obtenue avec ce type d'appareil peut être quantifiée en terme de résolution spatiale, de contraste et de bruit. Il existe toujours un compromis à faire entre ces différentes quantités et la dose de rayonnement utilisée pour obtenir une certaine qualité d'image. Ceci est l'une des principales considérations lors de la conception d'un appareil TDM puisqu'il est important de minimiser les effets radiobiologiques associés à l'absorption du rayonnement par le sujet examiné.

### **2.1 Interaction des rayons-X avec la matière**

Pour les énergies de 20 keV à 140 keV utilisées en imagerie par rayons-X, il existe trois types d'interactions prédominantes : la diffusion cohérente, la diffusion Compton et l'effet photoélectrique.

La diffusion cohérente ou Rayleigh est un phénomène élastique se produisant lorsqu'un photon excite le cortège électronique et que celui-ci relaxe en émettant un photon de la même énergie. Ce type d'interaction constitue une source de bruit en imagerie conventionnelle, mais il peut donner des images de fort contraste lorsque utilisé avec une source de rayonnement cohérente et monochromatique et un système de détection différents des détecteurs conventionnelles (Kotre 1999, van der Veen 2004).

La diffusion Compton se produit lorsqu'un photon interagit avec un électron d'une couche périphérique du noyau. Le photon dévient alors de sa trajectoire d'un certain angle  $\theta$  et avec une énergie moindre. Son énergie résultante est décrite par

$$hv' = \frac{hv}{1 + \frac{hv}{m_0 c^2} (1 - \cos \theta)} \quad (2.1)$$

où  $m_0 c^2$  est l'énergie de masse au repos de l'électron (511 keV) et  $h\nu$  est l'énergie initiale du photon. La probabilité d'événement Compton ne dépend pas de la charge atomique du noyau, mais plutôt de la densité d'électrons autour du noyau.

Puisque les photons peuvent interagir dans le patient et dévier de leur trajectoire initiale, la diffusion Compton est une source de bruit que les fabricants d'appareils TDM tentent de minimiser par l'installation d'un collimateur à l'avant des détecteurs afin de bloquer les photons ayant déviés de leur trajectoire initiale.

L'effet photoélectrique se produit lorsqu'un photon est entièrement absorbé par un électron près du noyau. L'absorption a pour effet d'éjecter l'électron du cortège électronique, de laisser une vacance dans le niveau d'énergie occupé précédemment par l'électron et d'engendrer l'émission de rayons-X caractéristiques de l'atome et de ses

couches électroniques. Cependant, ces rayons sont de faible énergie dans les tissus biologiques et sont habituellement réabsorbés à l'intérieur du sujet.

Chacune des trois interactions décrites précédemment est exprimée sous la forme d'une probabilité d'interaction du photon avec la matière. La somme de ces coefficients de probabilité forme le coefficient d'atténuation linéaire

$$\mu(E) = \tau(E) + \sigma(E) + \sigma_r(E) \quad (2.2)$$

où  $\tau$  est la probabilité photoélectrique,  $\sigma$  est la probabilité de diffusion Compton et  $\sigma_r$  est la probabilité de diffusion cohérente.

Lorsque qu'un photon traverse de la matière, celui-ci a une certaine probabilité d'interagir selon les phénomènes décrits plus haut. La réduction du nombre de photons traversant un matériau d'une épaisseur infime  $dx$  est décrite par l'équation

$$dN = -\mu N dx \quad (2.3)$$

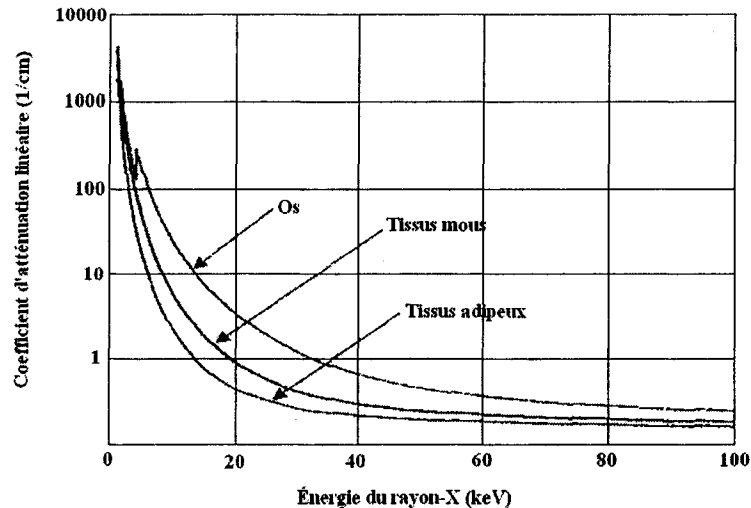
où  $N$  est le nombre de photons incidents sur le matériau dont le coefficient d'atténuation est  $\mu$ . En intégrant les deux côtés de l'équation, la loi de Beers-Lambert est obtenue

$$N = N_o e^{-\mu x} \quad (2.4)$$

où  $N_o$  est le nombre de photons initiaux,  $N$  est le nombre de photons ayant traversé la matière sans interagir dans celle-ci,  $x$  est l'épaisseur de la matière et  $\mu$  son coefficient d'atténuation linéaire.

Puisque les différents matériaux biologiques ont des coefficients d'atténuation linéaire différents et qu'ils varient en fonction de l'énergie, il est important de bien choisir l'énergie des photons en variant la tension du tube à rayons-X, pour la tâche à effectuer (Figure 2.1). La différence de coefficients d'atténuation linéaire entre deux tissus est plus grande pour une énergie donnée ce qui permet de les différencier plus

facilement lorsque l'énergie des photons est proche de cette dernière. Par exemple, en mammographie, où la tâche consiste à détecter des microcalcifications dont l'atténuation est très proche de celle des tissus adipeux environnant, une faible tension est appliquée au tube (30 kV à 40 kV) afin d'obtenir des photons X de faible énergie et ainsi obtenir un meilleur contraste dans l'image reconstruite.



**Figure 2.1.** Coefficient d'atténuation linéaire en fonction de l'énergie des principaux tissus biologiques (Gleason 1999).

Cependant, il faut également tenir compte du fait que les photons doivent traverser l'objet examiné et se rendre aux détecteurs afin que les données disponibles pour la reconstruction possèdent une statistique suffisante. De plus, la dose absorbée doit être minimisée et cette dernière varie en fonction de l'énergie des photons interagissant dans le sujet.

En tenant compte de ces conditions d'optimisation, Boone (Boone 1994) a défini une figure de mérite (FDM) pour les appareils de radiographie, indépendante de l'exposition, qui doit être maximisée. Celle-ci prend en considération la dose absorbée et le contraste de l'image obtenue selon



$$FDM = (CNR)^2 / Dose \quad (2.4)$$

où  $CNR$  est le ratio du contraste sur le bruit et  $Dose$  est la dose totale absorbée sur la trajectoire du rayonnement.  $CNR$  est exprimé comme

$$CNR = [(S_1 - S_2) / S_1] / \sigma_1 \quad (2.5)$$

où  $S_1$  et  $S_2$  sont les signaux détectés dans les deux régions à distinguer et  $\sigma_1$  est la déviation standard du signal dans la région 1. Cette étude de Boone a permis de conclure qu'il est préférable d'utiliser des photons monoénergétiques d'une énergie précise afin d'obtenir le meilleur contraste avec la plus petite dose possible.

Puisque les coefficients d'atténuation linéaire diffèrent très peu d'un type de tissus à un autre aux énergies utilisées (quelques %  $\text{cm}^{-1}$ ), les radiologues ont convenu d'une unité plus pratique nommée l'unité de Hounsfield ou HU, en l'honneur de l'un des inventeurs de la TDM. Sa définition est la suivante

$$HU = \frac{\mu_{\text{expérimentale}} - \mu_{\text{eau}}}{\mu_{\text{eau}}} \times 1000 \quad (2.6)$$

Le coefficient d'atténuation de l'eau sert de valeur de référence et doit être obtenu régulièrement avec une mire remplie d'eau afin de calibrer l'appareil. La valeur minimale est celle de l'air et se situe à -1000 HU. Les valeurs augmentent par la suite plus le tissu est dense et peuvent atteindre 3000 pour certains os. Le tableau suivant illustre la valeur des différents tissus biologiques exprimée sous forme de HU.

Tableau 2.1. Unités de Hounsfield de différents tissus biologiques.

Tissue	HU
Air	-1000
Poumons	-500
Tissus Gras	-200
Eau	0
Sang	25
Muscle	25 à 40
Os	200 à 3000

## 2.2 Généralités d'un système TDM

Le tomodensitomètre est composé d'un tube à rayons-X, d'un banc de détecteur et d'un portique maintenant les différentes composantes en place et assurant le déplacement du tube à rayons-X et des détecteurs à l'intérieur de celui-ci. Un ordinateur permet le contrôle de différents paramètres tels la tension et le courant du tube à rayons-X, la vitesse de déplacement du lit sur lequel repose le patient à l'intérieur de l'anneau et la vitesse de rotation de l'ensemble tube-détecteurs. Le flux de données obtenu des détecteurs est ensuite traité à l'aide d'un algorithme de reconstruction tomographique ce qui permet d'obtenir la coupe axiale du patient et la visualisation par surcroît de ses organes internes.

### 2.2.1 Évolution des appareils TDM

Avant d'atteindre la géométrie actuelle, le TDM est passé par différentes configurations. L'évolution de la géométrie et l'architecture de l'appareil ont fait en sorte que les séquences d'acquisitions sont maintenant beaucoup plus rapides, améliorant ainsi

la qualité de l'image puisque les déplacements du sujet durant l'acquisition sont moins importants.

La première génération d'appareil TDM possédait une géométrie à rayons parallèles. C'est avec ce type d'appareil que Godfrey N. Hounsfield fit ses premières expériences, ce qui lui valut le prix Nobel de médecine en 1979 (Hounsfield 1979). Son appareil était muni d'un tube à rayons-X dont le rayonnement émis était focalisé à l'aide d'un collimateur. Le faisceau atteignait un seul détecteur, ce qui permettait de réduire efficacement les photons diffusés à l'intérieur du patient, minimisant ainsi le bruit de l'image reconstruite. Une translation parallèle de ceux-ci permettait de couvrir le champ de l'image à étudier. Par la suite, une rotation était effectuée et la translation répétée jusqu'à ce que l'acquisition soit effectuée sur 180 degrés (Figure. 2.2).

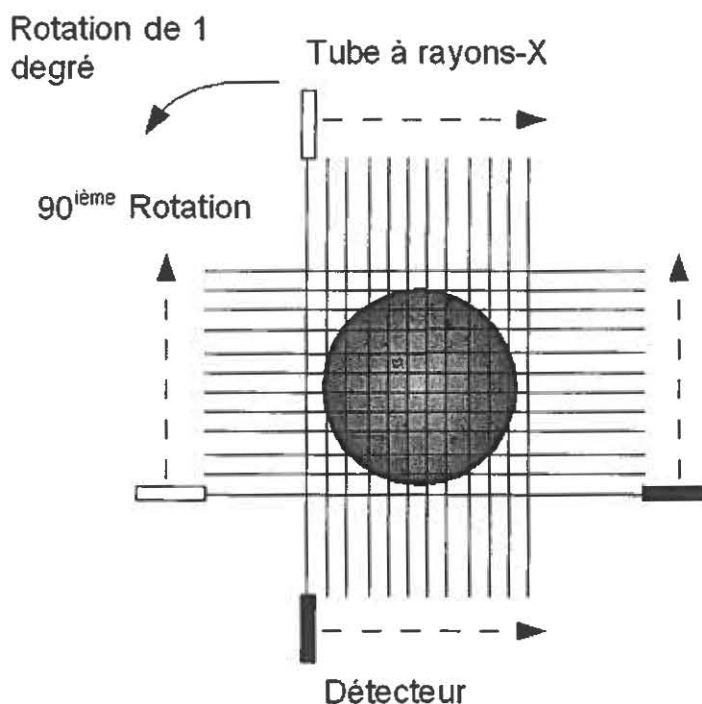


Figure 2.2. Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM de première génération.

La durée de l'acquisition était d'environ 4 minutes et demie pour une seule coupe tomographique d'un objet (Schellinger 1975), ce qui a restreint l'usage de cet appareil pour la tête puisqu'il est possible de l'immobiliser sans rendre l'examen trop désagréable pour le patient. La longue durée d'acquisition pour l'obtention d'une seule coupe transversale mena au développement de la deuxième génération d'appareils TDM qui possédait le même mode d'acquisition que la première, à l'exception qu'elle utilisait un mince faisceau en éventail sur plusieurs détecteurs (Figure 2.3). Ceci permit de réduire le temps d'acquisition à environ 20 secondes, ce qui représente une étape clé puisque l'acquisition pouvait maintenant se faire durant une période d'apnée du sujet (Goldman 2000, Hsieh 2003). Les artéfacts dans l'image reconstruite dus à la respiration et aux mouvements de la cage thoracique ont donc pu être minimisés.

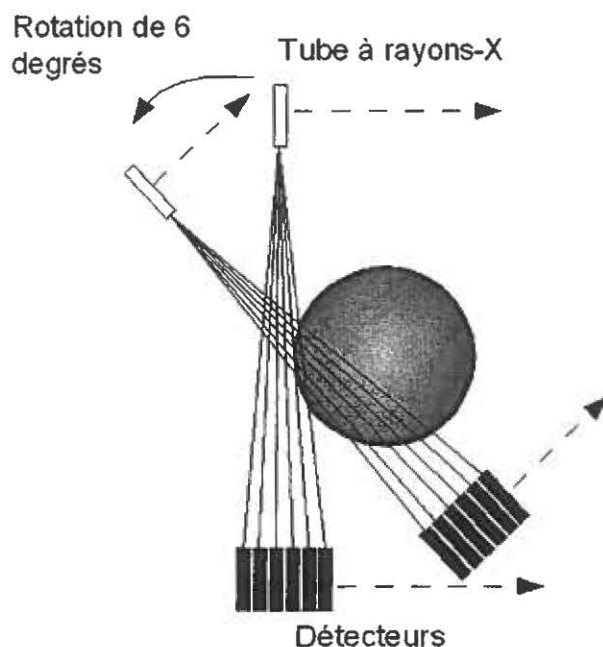


Figure 2.3 Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM de deuxième génération.

La troisième génération de scanner fut introduite en 1976 et demeure aujourd'hui la génération la plus populaire pour les manufacturiers puisqu'elle combine performance et faible coût. Elle consiste en une source en éventail et un banc de détecteurs courbé et stationnaire l'un par rapport à l'autre, mais effectuant un mouvement de rotation autour du sujet (Figure 2.4). Les différentes projections sont obtenues durant la rotation en pulsant la source de rayons-X ou en faisant une lecture des détecteurs à un taux très élevé. Des problèmes technologiques, reliés à la stabilité de l'ensemble tube-détecteur lors de la rotation, ont mené à l'investigation de la quatrième génération d'appareils TDM.

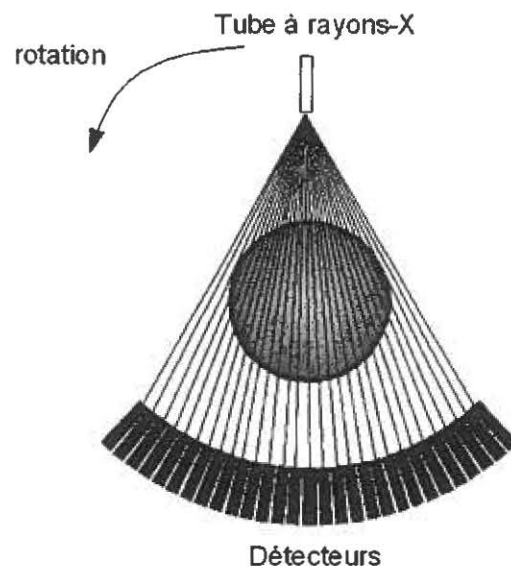


Figure 2.4. Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM de troisième génération.

La quatrième génération de scanners est composée d'un anneau complet de détecteurs, permettant ainsi de calibrer dynamiquement les détecteurs au cours de la mesure. Un autre avantage relié à cette géométrie est l'échantillonnage qu'il est possible d'atteindre avec cet appareil. Comparativement à la troisième génération, où l'échantillonnage est déterminé par la taille du détecteur, l'échantillonnage de cette

génération est déterminée par la fréquence de lecture des données, donc la distance entre les différents échantillons de mesure. Un plus grand échantillonnage permet d'éviter des artefacts de Moiré lors de la reconstruction de l'image. Lorsque des détecteurs plus stables ont été développés, les fabricants d'appareils TDM sont retournés à la troisième génération, étant donnée la hausse du coût occasionnée par l'augmentation du diamètre de l'anneau et par conséquent du nombre de détecteurs et de voies électroniques (Hsieh 2003). Ceci était nécessaire afin de permettre la rotation du tube à rayons-X à l'intérieur de l'anneau de détecteurs.

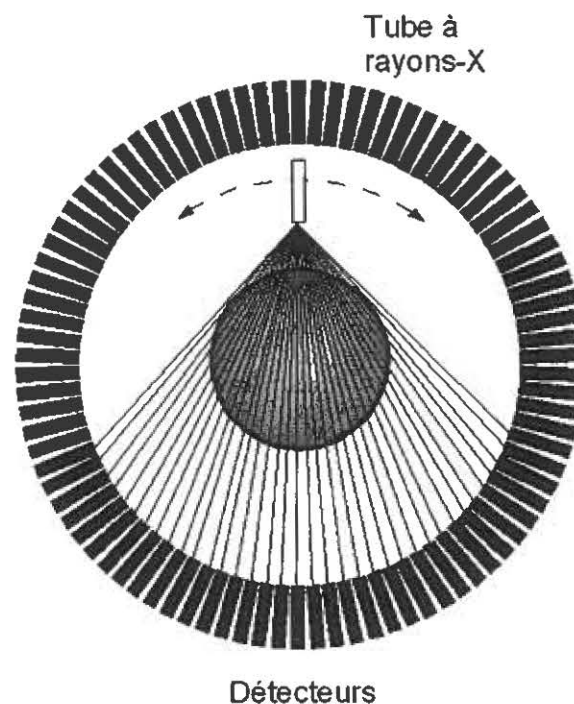


Figure 2.5. Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM de quatrième génération.

La cinquième génération fut introduite afin de permettre l'imagerie cardiaque dynamique (Boyd 1979). Afin de ne pas introduire d'artefacts dus aux battements cardiaques, le système doit faire une acquisition très rapide. Puisqu'il est impossible de faire tourner l'imposant ensemble tube-détecteurs à une vitesse suffisante pour obtenir

une image du coeur en mouvement, un faisceau d'électron focalisé, accéléré et balayé sur un demi-cercle de tungstène est utilisé comme source de rayonnement (Figure 2.6). L'impact des électrons sur le tungstène provoque l'émission de rayons-X qui eux sont détectés par un anneau complet de détecteurs. Un traitement adéquat des projections obtenues permet par la suite de visualiser le cœur en mouvement à l'aide d'un logiciel développé spécifiquement à cet effet.

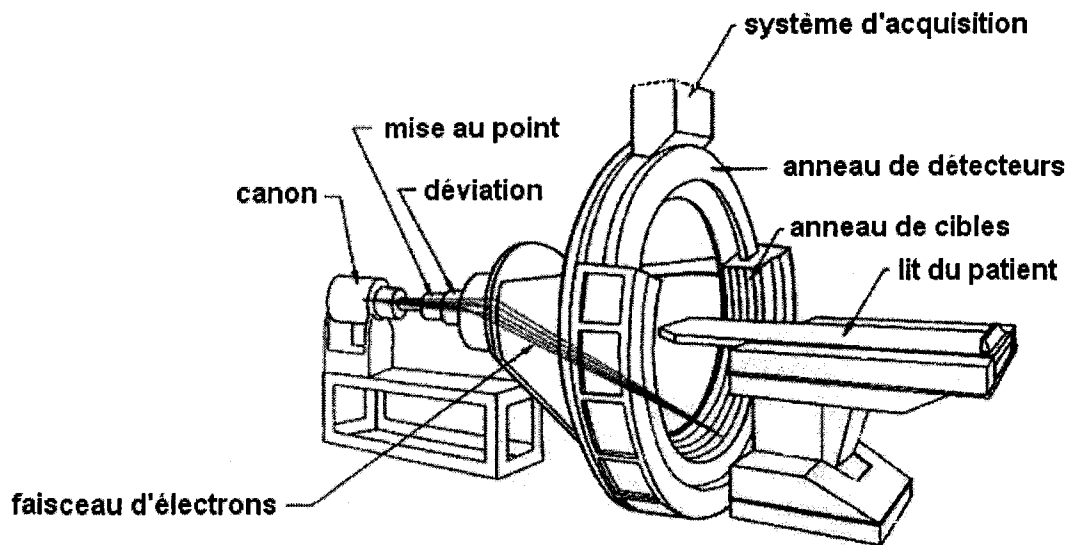


Figure 2.6. Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM de cinquième génération.  
<http://www.holistica.com/Pages/technology.html>

La nécessité d'obtenir des acquisitions plus rapides sur le corps entier mena au développement des scanners hélicoïdaux ou spiralés avec des détecteurs multi-barrettes. Le déplacement du patient dans l'anneau est fait à une vitesse constante pendant que l'ensemble tube-détecteur tourne autour de ce dernier (Figure 2.7). La forme du faisceau de rayons-X est conique plutôt qu'en éventail ce qui permet d'obtenir beaucoup plus de projections lors d'une rotation. Cette technologie fut réalisée grâce à la bague collectrice ('slip ring'), qui permet à la fois de fournir la tension et le courant nécessaire pour

l'alimentation du tube et ses déplacements, ainsi que la collecte de données de tous les détecteurs durant les multiples rotations. L'utilisation de barrettes encore plus larges pour augmenter le nombre de projections est aujourd'hui limitée par la quantité de données pouvant être échangées par la bague collectrice s'élevant jusqu'à 500 Mbaud ainsi que les difficultés à reconstruire l'image avec une résolution spatiale axiale uniforme.

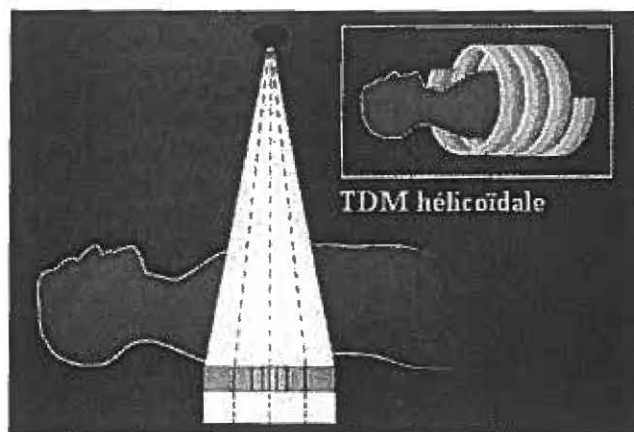


Figure 2.7. Schéma du fonctionnement d'un appareil TDM hélicoïdale.  
<http://www.ctisus.org/gallery/multidetector.html>

### 2.2.2 Principales sources de rayons-X existantes

Le rayon-X est utilisé dans le domaine médical depuis sa découverte par Röntgen en 1895. Malgré le fait qu'il existe plusieurs autres méthodes permettant de sonder le corps humain, les rayons-X sont toujours utilisés même s'ils sont ionisants et que les effets radiobiologiques augmentent en fonction de la quantité de rayonnement utilisée. Pour les hôpitaux, il s'agit d'un appareil de choix, puisque la vitesse avec laquelle un examen est effectué permet d'examiner beaucoup plus de patients en une année que



l'IRM. Cette section présentera différentes technologies permettant la création des rayons-X pour l'imagerie médicale.

Le tube à rayons-X conventionnel est formé d'une enveloppe en verre contenant une cible (anode) et un filament (cathode) sous vide (Figure 2.8). Un courant circulant à l'intérieur du filament a pour effet de chauffer celui-ci et d'émettre des électrons par effet thermionique. Une différence de potentiel appliquée entre l'anode et la cathode accélère ces électrons qui entreront ensuite en collision avec l'anode. Lors de cette collision, l'électron décélère et produit deux types de rayonnement; le bremsstrahlung, ou rayonnement de freinage, et le rayonnement caractéristique du matériau utilisé comme cible suite à l'excitation de fluorescence caractéristique dans l'anode.

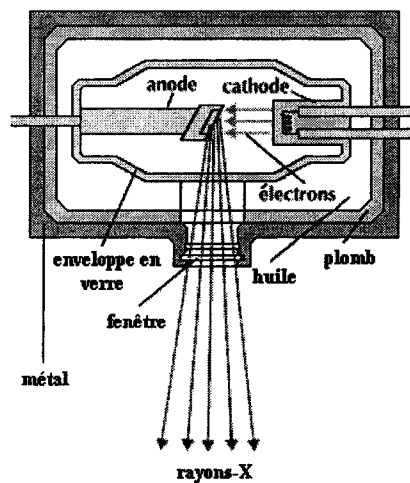


Figure 2.8. Schéma d'un tube à rayons-X et principe de fonctionnement.

La probabilité qu'il y ait photoémission est décrite par la formule suivante

$$P_{\text{photoélectrique}} \propto E^{-3} Z^3 \quad (2.7)$$

où  $E$  est l'énergie du photon incident sur l'anode et  $Z$  est le numéro atomique du matériau constituant l'anode. L'intensité du rayonnement bremsstrahlung est quant à lui exprimée sous la forme suivante

$$I \propto \frac{Z^2 z^4 e^6}{m^2} \quad (2.8)$$

où  $e$  est la charge d'un électron,  $z$  est la charge et  $m$  la masse de la particule incidente tandis que  $Z$  est la charge du noyau de la cible.

D'après les deux relations précédentes, il est favorable pour la production de rayons-X, d'utiliser des électrons accélérés comme particule incidente, ainsi qu'un matériau cible ayant un nombre atomique élevé. De plus, puisque seulement 0.5 % des électrons produiront des rayons-X alors que le reste de l'énergie produira de la chaleur, la cible utilisée doit avoir un point de fusion élevé. Afin de minimiser ce problème, les fabricants de tubes radiologiques font tourner l'anode sur elle-même pour minimiser l'exposition d'électrons accélérés sur la même zone et disperser la chaleur produite sur une plus grande surface.

Un mince filtre de béryllium est habituellement placé devant la fenêtre de sortie. Celui-ci permet de filtrer le rayonnement de basse énergie inutile à l'imagerie puisqu'il serait de toute manière absorbé dans quelques millimètres de tissus. Cela contribuerait inutilement à l'augmentation de la dose absorbée par le patient. Afin de donner au spectre en énergie la forme voulue, il est possible d'ajouter d'autres filtres. Un outil de simulation, calculant des spectres d'émission pour différentes tensions, type d'anodes et épaisseurs de filtres, est disponible à l'adresse suivante <http://www.healthcare.siemens.com/med/rv/spektrum/> et repose sur un programme de simulations numériques développé par Boone (Boone 1997).

Le spectre de rayons-X produit par un tube possède la forme suivante (Figure 2.9). La présence de pics provenant des niveaux d'énergie électronique  $K_{\alpha}$  et  $K_{\beta}$  de l'atome de tungstène, constituant l'anode, issus de l'excitation par fluorescence est observée. La tension appliquée entre l'anode et la cathode, réglée par le contrôleur, est l'énergie maximale que posséderont les photons émis. L'absorption de photons d'une énergie inférieure à 10 keV est causée par la présence des matériaux agissant comme filtre à la sortie des rayons-X du tube. Cette dernière considération est importante pour sélectionner l'énergie moyenne à laquelle l'acquisition est optimale. Il est d'ailleurs possible d'améliorer la résolution en énergie de celui-ci en le filtrant de façon appropriée (Baldelli 2003).

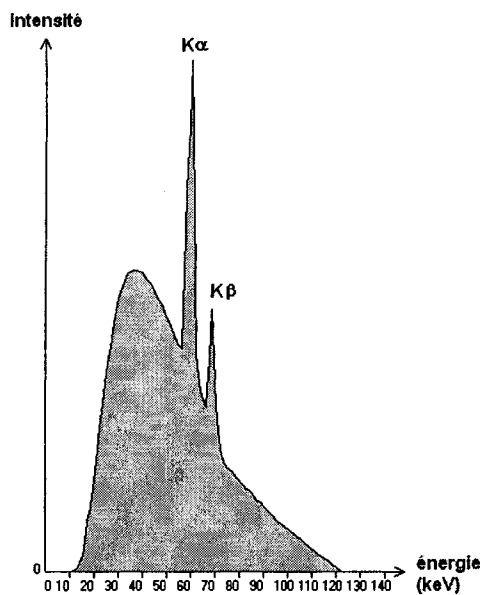


Figure 2.9 Spectre de rayons-X émis d'une cible de tungstène à une tension de 120 KV.

Il est possible de contrôler le nombre de rayons-X émis en variant le courant circulant dans le filament, donc le nombre d'électrons émis vers l'anode. La quantité de photons produite est décrite par

$$\varphi \propto ZIV^2 \quad (2.9)$$

où  $Z$  est le numéro atomique de la cible,  $I$  le courant circulant dans le filament et  $V$  la tension appliquée.

La grosseur du point focal d'émission du rayonnement introduit un brouillage de l'image, nommé flou géométrique, selon le facteur

$$U = f(M - 1) \quad (2.10)$$

où  $f$  est la taille du point focal et  $M$  est le facteur de magnification défini comme

$$M = \frac{d_{so} + d_{od}}{d_{so}} \quad (2.11)$$

$d_{so}$  est la distance source-objet et  $d_{od}$  est la distance objet-détecteur.

Puisque le point focal d'un tube à rayons-X affecte directement la résolution spatiale pouvant être obtenue, les manufacturiers de tubes commercialisent des tubes ayant un point d'émission de la taille de quelques microns. Ces tubes sont nommés « microfocus » ou microfocalisés afin de les distinguer des tubes radiologiques conventionnels dont la taille du point focal peut atteindre 1 millimètre. Un petit point focal permet de mieux déterminer le centre d'émission du rayonnement, ce qui mène à une résolution plus précise et un meilleur contraste puisque le brouillage est minimisé (Figure 2.10). Afin de focaliser les électrons sur la cible faisant quelques  $\mu\text{m}$ , des électros-aimants dévient la trajectoire des électrons émis par le filament de tungstène et concentrent ces derniers sur la cible (Arndt 1998). Ces tubes sont utilisés en micro-TDM pour l'imagerie chez le petit animal et dans certains appareils de radiographie pour mieux détecter les fractures d'os qui sont parfois très fine.

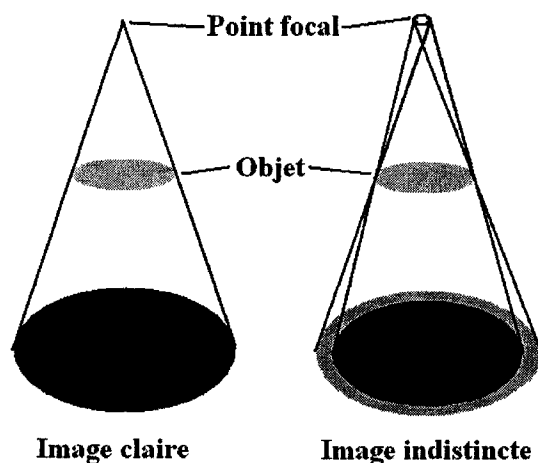


Figure 2.10. Comparaison de l'exposition d'un objet par deux sources ayant des dimensions différentes. La plus grosse des deux sources introduit un brouillage non négligeable pour la résolution et le contraste de l'objet.

Une nouvelle sorte de tube a récemment fait son apparition sur le marché des tubes à rayons-X. Il s'agit de tubes à cathode froide. Ces tubes sont différents des tubes conventionnels au niveau de l'émission des électrons de la cathode. Plutôt que d'utiliser un filament métallique chauffé, ils utilisent des nanotubes de carbone qui, lorsqu'une tension leur est appliquée, émettent des électrons par l'effet de champ d'émission (Lee 1994, Yue 2002). Un seul de ces tubes possède un diamètre aussi fin que 1.3 à 1.6 nm d'où les électrons sont émis (Zhu 1999). Ces tubes sont regroupés par centaines afin d'obtenir un diamètre de 10 à 30 nm et ainsi obtenir une densité d'émission d'électrons assez grande. Les électrons sont ensuite accélérés sur une distance de 10 à 300  $\mu\text{m}$  précisément vers la cathode. Le principal avantage de ces tubes est qu'il n'est plus nécessaire de chauffer le filament jusqu'à une température de 1000 degrés Celsius pour obtenir l'émission d'électrons. La durée de vie des tubes est ainsi augmentée puisque le filament des tubes conventionnels possède une durée de vie inversement proportionnelle à son temps d'utilisation et sa puissance dissipée durant son utilisation. De plus, les

électrons sont mieux focalisés vers la cible. Il n'est donc plus nécessaire d'utiliser des électro-aimants afin de focaliser les électrons. Cette approche permet de fabriquer des tubes très petits tel qu'illustré à la figure 2.11.



Figure 2.11. Photo de la taille d'un tube à cathode froide comparativement à une calculatrice.  
<http://oxfordxtg.com/products/coldcath.htm>

La façon la plus courante d'obtenir des rayons-X consiste à utiliser un tube à rayons-X. Il existe cependant d'autres méthodes moins conventionnelles qui méritent d'être mentionnées, puisqu'elles pourraient être de plus en plus utilisées dans le futur. Ces méthodes sont surtout exploitées afin d'obtenir un rayonnement monochromatique ou un rayonnement cohérent, contrairement au tube à rayons-X conventionnel dont le rayonnement est polychromatique et non-cohérent.

Certains grands centres de recherche possédant des accélérateurs synchrotron utilisent le rayonnement émis lors de la déviation d'une particule en accélération constante. Ce rayonnement est appelé du même nom que l'appareil le générant, soit rayonnement synchrotron. L'avantage d'un tel rayonnement est qu'il est possible, grâce à des collimateurs et des guides de lumière, de faire en sorte qu'il soit monochromatique, donc possédant une seule énergie, et cohérent, c'est-à-dire que les photons sont en phase entre eux. L'utilisation d'un rayonnement possédant une seule énergie peut-être

avantageuse pour certaines expériences. Certains artefacts de reconstruction sont alors évités et un meilleur contraste entre les différentes régions est possible, permettant ainsi d'obtenir une meilleure qualité d'image avec une plus faible dose (Schweizer 2003). Les photons cohérents, quant à eux, permettent de faire de l'imagerie par contraste de phase (Arfelli 1998). Les principaux désavantages de ces appareils sont leur coût astronomique et leur taille immense. Ces appareils sont habituellement localisés dans des centres de recherche nationaux où des expériences de physique fondamentale sont conduites (Figure 2.12).

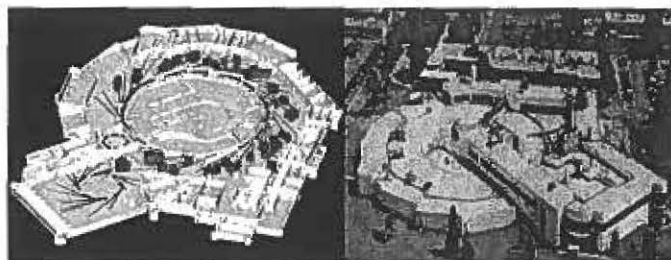


Figure 2.12. National Synchrotron Light Source (NSLS) du Brookhaven National Laboratory (BNL) situé à Long Island, New York. <http://www.nsls.bnl.gov/about/tour/>

Une méthode beaucoup moins dispendieuse permettant de générer un rayonnement monochromatique est possible en utilisant des cristaux de Bragg. Grâce à la structure atomique de ces derniers, il est possible de faire réfléchir les rayons-X émis par un tube conventionnel à un angle fixe pour une énergie donnée. Cette méthode est à l'essai en mammographie (Marziani 2002) (Figure 2.13), un domaine où la dose doit être la plus faible possible afin de permettre des études périodiques chez les femmes ayant des chances accrues de développer un cancer du sein. Cette technique entraîne toutefois une réduction considérable de l'intensité du faisceau de rayons-X et une augmentation de la taille du générateur de rayons-X qui sont incompatibles avec l'application en TDM.

Il est également possible d'obtenir des rayons-X par l'excitation d'une cible avec un laser femtoseconde de haute puissance. La création d'un plasma électronique, par excitation laser suivie de la relaxation de celui-ci, permet de créer des rayons-X d'une énergie caractéristique de la cible excitée sur une région aussi petite que 10  $\mu\text{m}$ . Des expériences sont présentement en cours avec ce type de source à l'Institut National de Recherche Scientifique (INRS) Énergie et Matériaux à Varennes, Québec, Canada (Ichalalene 2001).

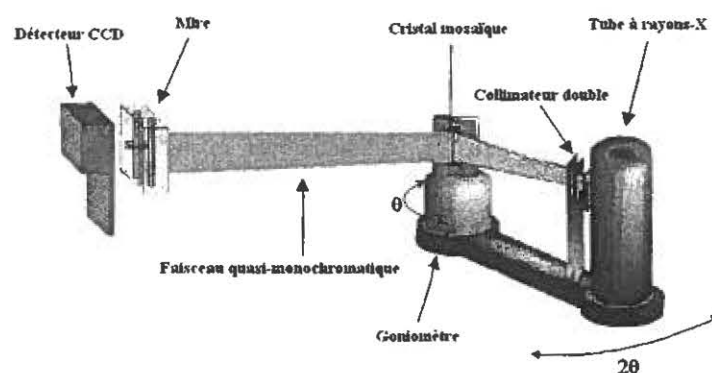


Figure 2.13. Montage utilisant des cristaux mosaïques et permettant l'utilisation d'un flux de rayons-X quasi-monochromatique (Marziani 2002).

Une autre méthode consiste à utiliser une source radioactive, qui suite à une désintégration émettra des rayons gamma ou rayons-X avec une énergie près de l'énergie utilisée en imagerie diagnostique. C'est le cas du  $^{241}\text{Am}$ , qui suite à une désintégration alpha, émet entre autre un rayon gamma de 59.5 keV, ce qui est suffisant pour investiguer des objets de petite taille. Cette méthode est employée afin d'obtenir la carte d'atténuation lors d'un examen TEP avec une source radioactive émettant un photon gamma d'une énergie proche de 511 keV (Zaidi 2003). Cependant la plupart des appareils TEP vendus aujourd'hui sont maintenant combiné à un appareil TDM, ce qui permet d'obtenir la carte anatomique du patient et d'estimer ainsi l'atténuation pour 511



keV. La correction apportée à l'image reconstruite par l'atténuation du photon 511 keV permet d'avoir des résultats quantitatifs de meilleure qualité. Le principal inconvénient de ces sources radioactives naturelles est que leur activité est proportionnelle à leur volume. Cependant, la grosseur du point focal dégrade la résolution spatiale qu'il est possible d'obtenir.

### 2.2.3 Détecteurs à rayons-X en TDM

Le détecteur et le système de détection en TDM sont des domaines de recherche fortement actifs puisque ce sont ces derniers qui dicteront en grande partie l'efficacité du système au niveau de la détection des rayons-X, la vitesse d'acquisition des projections et la résolution spatiale des images.

Il existe deux types de détecteurs à rayons-X, ceux qui convertissent directement l'énergie du photon en signal électrique et ceux qui convertissent l'énergie du photon en lumière par l'intermédiaire d'un scintillateur. Dans ce dernier cas, un photodétecteur est utilisé pour transformer la lumière en un signal électrique. Ces deux sortes de détecteurs sont nommés directs et indirects (Figure 2.14). Les détecteurs peuvent être gazeux (Xénon), semi-conducteurs, ou basés sur un matériel scintillant couplé à un photodétecteur. Le courant produit est par la suite lu directement par un ampèremètre ou intégré par un détecteur CCD (*charge couple device*) et lu sous forme de charge ou tension. En électronique nucléaire, ce type de lecture se nomme « mode intégration ». Ce dernier diffère du mode de comptage des photons consistant à lire l'énergie de chaque photon détecté (Knoll 2000).

## Détecteur électronique

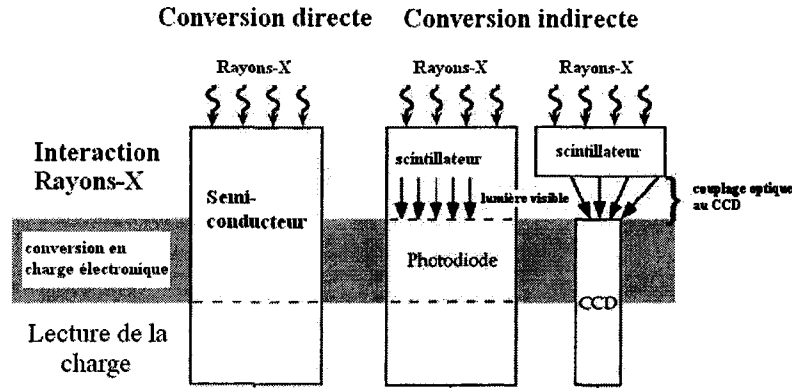


Figure 2.14. Illustration des différents principes de fonctionnement des détecteurs à rayons-X.

Les détecteurs à rayons-X utilisés couramment, par exemple dans un appareil clinique, doivent être résistants aux dommages provoqués par le flux de radiations ionisantes. De plus, ceux-ci ne doivent pas avoir de réminiscence lumineuse ni trop de bruit électronique puisque l'intégration du courant fait en sorte que les différentes formes de bruit sont également intégrées. Les détecteurs doivent de plus être suffisamment efficaces pour la plage d'énergie du flux de rayons-X. L'efficacité de détection du détecteur est définie par la QDE (efficacité de détection quantique)

$$QDE = \frac{\int_0^{E_{\max}} \phi(E) \cdot (1 - e^{-\mu(E)t}) \cdot dE}{\int_0^{E_{\max}} \phi(E) dE} \quad (2.12)$$

où  $\phi(E)$  est le flux incident de rayons-X,  $\mu$  est le coefficient d'atténuation linéaire du matériau constituant le détecteur et  $t$  est son épaisseur. La valeur de cette quantité varie entre 0 et 1. La QDE des détecteurs gazeux au Xénon qui fonctionnent en mode direct est de 60 %, ce qui explique le déclin de cette technologie. Elle est de 95 à 99 % pour certains détecteurs indirects fabriqués à base de scintillateurs (Hsieh 2003).

Pour les détecteurs directs à base de semi-conducteurs, l'épaisseur de ces derniers doit être suffisamment grande afin de détecter la gamme d'énergie émise par le tube à rayons-X. Cependant, il faut tenir compte du temps de dérive des porteurs de charge, augmentant comme l'épaisseur du semi-conducteur, devant être assez court afin de permettre une acquisition rapide d'un ensemble de projections. Si tel n'est pas le cas, il restera une charge résiduelle lors du déplacement du tube pour l'obtention d'une autre projection, ce qui faussera la valeur des projections obtenues.

Les détecteurs couramment utilisés en imagerie chez le petit animal sont constitués d'un lecteur CCD et d'une plaque de scintillateur couramment appelée « phosphor ». Les CCD sont composés de silicium et sont très pratique en imagerie puisqu'il est possible d'obtenir industriellement des matrices d'une surface de  $10\text{ cm}^2$  composées de pixels dont la surface de détection est de  $10\text{ }\mu\text{m}^2$ , ce qui permet d'obtenir une excellente résolution spatiale. Cependant, le coût de ces dispositifs est très élevé, variant entre 10 000 et 100 000 US\$. De plus, ils doivent être refroidi afin de minimiser leur bruit électronique et possèdent un long temps de lecture pour obtenir la valeur de la charge déposée. En effet, la matrice de pixels est lue colonne par colonne avec un temps de mise en forme d'environ 10 microsecondes pour chaque pixel. Donc pour une matrice de  $1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$ , correspondant à environ 1 millions de pixels, le temps de lecture de cette matrice est de 10 secondes (Knoll 2000). Pour plus d'informations concernant la technologie CCD en imagerie par rayons-X, l'article de Gruener fait un excellent survol (Gruener 2002).

D'autres types de détecteurs similaires aux CCD sont les détecteurs semi-conducteurs CZT et les diodes CdTe, dont le coefficient d'atténuation est suffisant pour

détecter directement les rayons-X. Cependant, ces détecteurs sont difficiles à fabriquer en grande surface. De plus, les diodes CdTe doivent être refroidies ce qui ajoute à la complexité de fabriquer un appareil TDM avec ces détecteurs. Un groupe de recherche a proposé dernièrement de faire de l'imagerie multi-modale TEP/TDM avec ce type de détecteur puisque le CZT peut détecter les photons de 511 keV (Stickel 2005).

## **2.2.4 Portique d'un appareil TDM**

Le portique est la composante stabilisant l'ensemble du scanner tout en permettant les déplacements du lit et de l'ensemble tube-détecteurs de manière stable et précise. Celui-ci contient dans son enceinte le tube à rayons-X et ses filtres, les détecteurs, les collimateurs, le système d'acquisition et tout autre système électronique et mécanique requis pour le bon fonctionnement de l'acquisition. Le portique se doit donc d'être très rigide puisque une force énorme est appliquée sur le statif lors de la rotation complète de l'ensemble tube-détecteur. Celle-ci se réalise en moins d'une seconde pour certains appareils hélicoïdaux cliniques récents, exerçant ainsi une force d'accélération pouvant atteindre jusqu'à 6 G sur les composantes en rotation.

Le portique de certains appareils TDM peut être incliné afin d'examiner un organe en entier en une seule rotation ou pour limiter la dose absorbée dans une région comme les yeux.

## **2.2.5 Collimateurs d'un appareil TDM**

Il existe deux sortes de collimateurs en TDM, le collimateur pré-patient et le collimateur situé à l'avant des détecteurs. Le premier sert à réduire l'exposition de rayonnement inutile au patient, en focalisant le faisceau de rayons-X vers la surface active du détecteur, tandis que le second permet d'obtenir une meilleure qualité d'image en bloquant le rayonnement diffusé. Cependant, ces derniers peuvent également bloquer du rayonnement non-diffusé, ce qui contribue à diminuer l'efficacité de détection totale du système. Un facteur d'efficacité de détection géométrique (GDE) est alors ajouté pour une efficacité totale de conversion des rayons-X en signal  $(QDE) \times (GDE)$ . Chez l'animal, puisque les photons diffusés sont présents en moins grande quantité, le collimateur à l'avant des détecteurs est habituellement absent.

## **2.3 Définition de la dose**

L'interaction des photons au niveau de la matière biologique provoque l'ionisation d'atomes, ce qui a pour effet d'émettre des électrons qui à leur tour ioniseront les atomes de la matière ambiante. L'interaction de ces électrons avec les tissus peut détruire les liens chimiques de certaines molécules dont l'ADN, menant ainsi à la mort de cellules dans la zone irradiée ou à des modifications génétiques pouvant mener au développement d'un cancer. Pour cette raison, l'exposition doit être minimisée autant que possible lors d'un examen.

La dose est définie comme

$$D = \phi \frac{\mu}{\rho} \bar{E}_{ab} \quad (2.13)$$

où  $\phi$  est le flux de photons au point où la dose est calculée,  $\mu$  est le coefficient d'atténuation linéaire variant selon l'énergie des photons incidents,  $\rho$  est la densité du matériau et  $E_{ab}$  est l'énergie moyenne absorbée par le matériau. La dose (J/kg) est donc l'énergie absorbée par unité de masse en un point. Il est également possible de voir le terme dose d'exposition exprimé en Roentgen, souvent (R/min) à une certaine distance de l'appareil. Il s'agit en fait de la dose de rayonnement ambiant dans l'air. Puisque les êtres vivants sont constitués de tissus biologiques, cette valeur doit être convertie selon la relation suivante 1 Roentgen = 0.00873 J/kg. Cette relation provient du fait que l'énergie moyenne pour créer une paire d'ions dans l'air est de 33.85 eV et qu'un Roentgen est égal à  $2.58 \times 10^{-4}$  C/kg. Dépendamment de la composition des tissus et de l'énergie des photons, cette valeur peut varier entre 0.87 Gy/R et 0.97 Gy/R.

La dose est parfois exprimée sous forme de dose équivalente ou dose biologique. Il s'agit d'une expression tenant compte de l'efficacité biologique relative des divers types de radiation et de la sensibilité des différents organes. Cette définition de la dose est exprimée en Sievert.

L'évaluation de la dose en TDM est différente de la radiographie où le faisceau de photons traverse le patient dans une direction générale. En TDM, il faut considérer tous les angles et le profil de dose variant selon l'endroit où elle est mesurée, en périphérie ou au centre de l'objet. Pour cette raison, l'organisme américain 'Food and Drug Administration' (FDA) et les manufacturiers d'appareils TDM utilisent l'indice CTDI (CT dose index) défini de la manière suivante.

$$CTDI = \frac{1}{3}CTDI_{100}(\text{centre}) + \frac{2}{3}CTDI_{100}(\text{périphérie}) \quad (2.14)$$

$CTDI_{100}$  est défini comme

$$CTDI_{100} = \frac{1}{nT} \int_{-50mm}^{50mm} D_a(z) dz \quad (2.15)$$

où  $T$  est l'épaisseur d'une tranche tomographique,  $n$  est le nombre de tranches produites en une rotation et  $D_a(z)$  est la dose absorbée dans l'air. La dose est intégrée sur 100 mm puisque les chambres à ionisation utilisées pour mesurer la dose ont habituellement une région active de 100 mm.

## 2.4 Reconstruction de l'image

### 2.4.1 Prétraitement des données

Après l'acquisition des données brutes, les projections doivent subir plusieurs opérations de prétraitement afin de corriger certaines modifications aux données idéales. Afin de retrouver le coefficient d'atténuation linéaire de l'équation 2.4, une acquisition sans objet doit être obtenue afin de retrouver le flux initial  $I_o$ . Par la suite, une opération logarithmique négative doit être effectuée afin d'obtenir les valeurs qui seront fournies à l'algorithme de reconstruction, tel qu'illustré par la formule suivante

$$p = -\ln\left(\frac{I}{I_o}\right) = \int_L \mu(x) dx \quad (2.16)$$

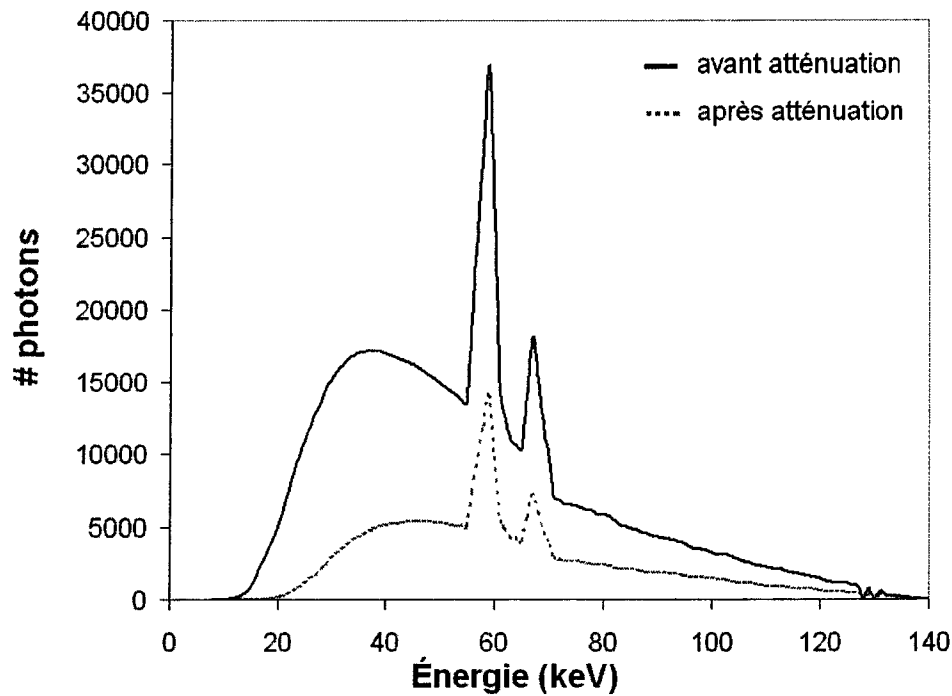


Figure 2.15. Illustration de l'effet de durcissement du rayonnement sur le spectre de rayons-X. Le spectre est illustré avant atténuation et après avoir traversé 5 cm de tissus.

Cette formule représente le cas idéal, or plusieurs corrections doivent être apportées aux données avant la reconstruction afin d'éviter des artefacts dans l'image reconstruite pouvant fausser l'interprétation de celle-ci. Il y a d'abord le durcissement du rayonnement ('beam hardening') causé par le fait que le faisceau de rayons-X est composé de plusieurs énergies et que le coefficient d'atténuation linéaire du matériau varie en fonction de l'énergie du photon incident. Les photons de haute énergie traverseront alors facilement l'objet, tandis que le rayonnement de faible énergie sera absorbé (Figure 2.15). Il n'existe donc plus de relation linéaire entre le courant mesuré au détecteur et l'épaisseur de l'objet. Le durcissement du rayonnement a pour effet de minimiser la valeur des coefficients d'atténuation au centre de l'objet et créer des artefacts d'ombrage et des stries sur les cotés de l'objet (Hsieh 2000). Aujourd'hui, les corrections du durcissement du rayonnement sont directement traitées dans l'algorithme



de reconstruction statistique en utilisant l'information a priori (Hsieh 2000, Elbakri 2002).

La radiation diffusée, déviée suite à une interaction Compton ou Rayleigh dans l'objet examiné, ajoute un bruit basse fréquence à l'intensité du signal mesuré. Il est difficile de corriger cette contribution puisque l'opération logarithmique effectuée auparavant n'est pas linéaire ( $\log(x+y) \neq \log(x) + \log(y)$ ). Si ce problème est majeur et n'est pas traité convenablement, il peut fausser la valeur des HU obtenues et créer des artefacts d'ombrage et de stries (Hsieh 2003). Ce problème est contrôlé par l'ajout de collimateurs à l'avant des détecteurs. Les manufacturiers procèdent également à la correction de ce phénomène en étudiant la réponse de certains détecteurs en sachant que ce bruit est de basse fréquence. Malheureusement ces informations ne sont pas du domaine public. Il est souvent dit de la méthode de reconstruction et de prétraitement d'un appareil TDM qu'elle est le secret le mieux gardé de la compagnie manufacturant le scanner. De plus, les opérations de prétraitement sont spécifiques au scanner utilisé puisqu'elles doivent tenir compte de la géométrie de l'appareil et de la réponse des détecteurs utilisés.

D'autres artefacts proviennent de la non-linéarité de la réponse des détecteurs ou du système d'acquisition. Ceci se reflète par une variation du gain des détecteurs durant une acquisition ou par la réminiscence lumineuse des détecteurs suite à la détection du rayonnement. La variation en gain peut être causée par l'exposition et les dommages du flux élevé de radiations ou un vieillissement prématuré des détecteurs.

La source de rayonnement peut également être une source d'artefacts importants. Ceux-ci peuvent être causés par la radiation provenant d'une zone hors du point focal, un

court circuit, une mauvaise localisation du point focal par l'algorithme de reconstruction ou un problème mécanique lors du déplacement de la source.

Une autre source d'artéfact est causée par l'objet examiné. L'artéfact le plus fréquent est celui produit par un déplacement du patient lors de l'acquisition ou par la présence d'implants métalliques à l'intérieur du patient.

## **2.4.2 Algorithme de reconstruction**

L'opération de reconstruction d'images en tomographie relève du domaine des problèmes inverses. À partir d'une mesure directe et la connaissance des lois physiques, il faut retrouver, à l'aide d'équations associées, les grandeurs recherchées. Il existe deux classes de reconstruction tomographique : analytiques et discrètes. Les méthodes analytiques sont basées sur une description des images et des mesures par des fonctions continues et sur une modélisation des lois physiques par des opérateurs fonctionnels. Le traitement des données nécessitent des opérations de filtrage, de rétroprojection, de transformée de Fourier et de sommation. Les méthodes discrètes, quant à elles, sont des méthodes de reconstruction itératives, où il est possible de distinguer les méthodes algébriques et statistiques. Elles ont été élaborées afin de tenir compte des phénomènes physiques et statistiques mal incorporés dans la classe de reconstruction analytique. Peu utilisées lors de leur découverte à cause de la faible puissance de calcul des ordinateurs de l'époque, elles sont maintenant de plus en plus utilisées et constituent un domaine de recherche actif pour plusieurs groupes de recherche. Ceci dans le but de minimiser la quantité de rayons-X utilisés pour une qualité d'image donnée.

En TDM, l'algorithme de reconstruction le plus utilisé est de la classe analytique. Ces algorithmes sont préférés en clinique pour leur rapidité car la quantité de données obtenue lors d'un examen corps entier est énorme. Les paragraphes suivants sont consacrés à la formulation des fondements de l'algorithme de reconstruction analytique qui aideront par la suite à élaborer une formule sur la déviation statistique dans l'image reconstruite. Cette dernière permettra de quantifier la qualité des images reconstruites en terme de l'exposition utilisée.

Mathématiquement, il est possible de définir l'objet à analyser comme étant une fonction de distribution de densité  $f(x,y)$  qui en chaque point  $(x,y)$  possède un coefficient d'atténuation propre. Comme il en a été question précédemment, la séquence d'acquisition peut varier dépendamment de la génération de l'appareil. Cependant, celle-ci reviendra toujours à obtenir l'intensité de rayons-X transmise sur une trajectoire donnée par un détecteur. Les projections sont exprimées par la formule suivante

$$p(u, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) dv \quad (2.20)$$

Dans le cas présent,  $u$  représente un détecteur et  $\theta$  est l'angle que fait la trajectoire perpendiculaire aux détecteurs et un système de référence définit initialement (Figure 2.16).

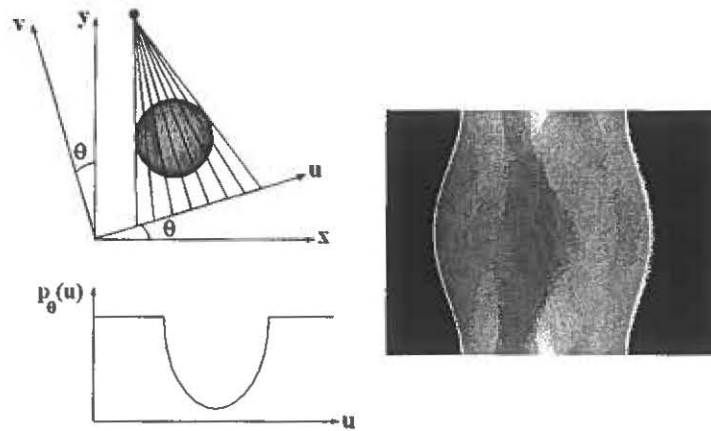


Figure 2.16. Illustration de l'obtention d'une projection (à gauche) et l'obtention d'un sinogramme (à droite).

Cette opération permet d'obtenir le sinogramme qui sera fourni à l'algorithme de reconstruction. La visualisation de ce dernier peut être pratique afin de vérifier le bon fonctionnement des détecteurs. Si un des détecteurs est défectueux, une ligne oblique d'intensité nulle apparaît alors dans le sinogramme et est facilement identifiable. L'absence de données peut être corrigée en faisant une interpolation avec les données des détecteurs voisins.

La rétroprojection simple des projections obtenues, qui consiste à épandre celles-ci sur un plan, permet d'obtenir un estimé de l'image mais cette opération d'épandage des projections un flou dans l'image qui correspond à une fonction en  $1/r$ . Il est important d'éliminer ce flou puisque le processus de reconstruction d'image doit reproduire le plus fidèlement possible l'objet et la valeur de ses coefficients d'atténuation. Une étude plus approfondie de la transformée de Fourier de l'objet et des projections doit être effectuée afin d'obtenir un algorithme de reconstruction plus exact.

La transformée de Fourier des projections obtenues s'écrit

$$P(v, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} p(u, \theta) e^{-i2\pi v u} du \quad (2.21)$$

En remplaçant  $p(u, \theta)$  par son expression définie précédemment (éq. 2.20) et en transformant les coordonnées cartésiennes en coordonnées polaires à l'aide des identités  $u = x \cos \theta + y \sin \theta$ ,  $v_x = v \cos \theta$ ,  $v_y = v \sin \theta$  et  $dv du = dx dy$ , la formule suivante est obtenue

$$P(v, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) e^{-i2\pi(xv_x + yv_y)} dx dy \quad (2.22)$$

Cette double intégrale illustre que la transformée de Fourier d'une projection correspond à une ligne de la transformée de Fourier de l'image qui passe par l'origine et fait un angle  $\theta$  avec l'axe des abscisses. Cette relation est nommée théorème de la coupe centrale. Ce dernier stipule que  $P(v, \theta) = F(v_x, v_y)$ . Ce théorème implique qu'il est possible de calculer la transformée de Fourier de chaque projection, reporter les valeurs dans le plan fréquentiel et faire une transformée de Fourier 2D inverse afin de retrouver l'image tomographique. Seulement, cette méthode demande beaucoup de temps de calculs aux ordinateurs et remplit mal l'espace fréquentielle des hautes fréquences. Il est alors nécessaire de faire une interpolation ce qui ajoute à la complexité et à l'imprécision de l'algorithme. Pour ces raisons, cette méthode est peu utilisée en reconstruction. Une autre méthode utilisant le théorème de la coupe centrale permet d'obtenir une méthode de reconstruction plus élégante et plus rapide.

En étudiant la transformée de Fourier de l'espace fréquentielle de notre objet initial

$$f(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} F(v_x, v_y) e^{-i2\pi(xv_x + yv_y)} dv_x dv_y \quad (2.23)$$

et en utilisant le théorème de la coupe centrale et le Jacobien de la transformation des coordonnées rectangulaires aux coordonnées polaires,  $dv_x dv_y = v dv d\theta$ , la relation suivante est obtenue

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} P(v, \theta) |v| e^{-i2\pi v u} dv d\theta \quad (2.24)$$

La valeur absolue de  $v$  et l'intégrale de 0 à  $\pi$  est obtenue grâce à la symétrie par rapport à l'origine  $(v, \theta) = (-v, \theta + \pi)$ . La valeur absolue de  $v$  agit comme filtre sur les projections et permettra de compenser pour la contribution en  $1/r$  de l'image rétroprojetée. Ce dernier est nommé: « filtre rampe ».

En utilisant le théorème de Parseval-Plancherel, disant que la transformée de Fourier d'un produit de convolution de deux fonctions est égale au produit de leur transformée de Fourier

$$\mathfrak{F}[f(x)] \times \mathfrak{F}[g(x)] = \mathfrak{F}[f(x) * g(x)] \quad (2.25)$$

Il est alors possible d'utiliser les projections directement obtenues avec le système d'acquisition, convoluer ces dernières avec la transformée de Fourier inverse du filtre fréquentiel  $v$  et épandre les projections filtrées ainsi obtenues.

Afin d'assurer qu'il n'y ait pas d'artéfact de Moiré lors du processus d'épandage, le filtre doit répondre au critère de Nyquist. Ce dernier stipule que la fréquence maximale d'échantillonnage doit être égale à la moitié de l'inverse de l'intervalle d'échantillonnage ou prise des mesures

$$\Gamma = \frac{1}{2\delta} \text{ cycles/mm} \quad (2.26)$$

où  $\delta$  est l'intervalle des projections en millimètres. Donc le filtre rampe est multiplié par une fonction fenêtre  $q(v)$

$$H(v) = |v|q(v) \quad (2.27)$$

où

$$q(v) = \begin{cases} 1, & |v| \leq \Gamma \\ 0 & \end{cases} \quad (2.28)$$

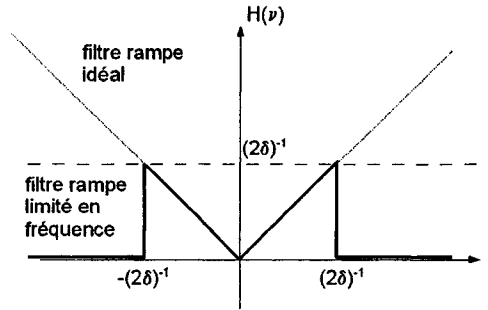


Figure 2.17. Filtre rampe limité en fréquence tel qu'utilisé dans l'algorithme de reconstruction tomographique lors de la convolution.

La transformée de Fourier de cette fonction est donnée par

$$h(u) = \frac{1}{2\delta^2} \left( \frac{\sin 2\pi\Gamma u}{2\pi\Gamma u} \right) - \frac{1}{4\delta^2} \left( \frac{\sin \pi\Gamma u}{\pi\Gamma u} \right)^2 \quad (2.29)$$

Et peut s'écrire plus simplement en substituant  $u = n\delta$ .

$$h(n\delta) = \begin{cases} 1/4\delta^2 & n = 0 \\ 0 & n = \text{pair} \\ -1/(n\pi\delta)^2 & n = \text{impair} \end{cases} \quad (2.30)$$

Pour finalement obtenir, en utilisant le théorème de Parseval-Plancherel,

$$f(x, y) = \int_0^\pi d\theta \int_{-u}^u p(u', \theta) h(u - u') du' \quad (2.31)$$

Cette variante du calcul de reconstruction est la plus utilisée puisqu'il est moins coûteux en temps de calcul d'effectuer une convolution qu'une transformée de Fourier. La formule de reconstruction est réécrite en utilisant la forme discrète du produit de convolution

$$\mu(x, y) = \frac{\pi}{m} \sum_{n_\theta=0}^m \sum_{n_u=-\infty}^{\infty} p(u, n_\theta \Delta\theta) h(n_u \delta - u) \quad (2.32)$$

en considérant chaque trajectoire mesurée sur l'intervalle  $\delta$  et l'objet étant reconstruit à partir d'un ensemble de projections obtenues à angle fixe  $\Delta\theta = \pi / m$  où  $m$  est le nombre d'ensemble de projections obtenues.

## 2.5 Qualité de l'image

La définition de la qualité d'image en imagerie médicale peut être très complexe puisqu'il existe plusieurs niveaux d'interprétation, types de caractérisation et d'analyse, variant d'une modalité d'imagerie à une autre. Plusieurs étapes, allant de la caractérisation physique du système d'imagerie et de l'image, jusqu'à la perception de l'œil humain et l'interprétation de l'image par un spécialiste, s'y retrouvent. Dans le cas de la TDM, la qualité d'image est définie d'après les concepts établis en radiographie depuis les années 1970. Ceux-ci reposent sur le même type d'analyse effectué pour les appareils photographiques, puisque les deux appareils fonctionnaient, à l'époque, avec des films à émulsion. Une définition rigoureuse des concepts à partir de transformations mathématiques et d'opérations matricielles est disponible dans la référence de Barrett et Swindell (1981) et seront abordés en partie dans ce chapitre.



L'acquisition d'une image et le résultat final doivent avant tout satisfaire l'utilisateur ou la personne pour qui l'image est destinée à l'analyse. Par exemple en radiographie, si la tâche consiste à identifier une fracture dans un os, une haute résolution spatiale est nécessaire. Dans le cas de la TEP, si la concentration de récepteurs à partir de la fixation spécifique d'un radiotraceur doit être calculée, il faut des données précises et quantitatives, donc de faible bruit. Tandis qu'en TDM, si la tâche consiste à détecter une zone tumorale dont la densité des tissus malins est semblable à celle des tissus normaux, l'image doit posséder un bon contraste afin de distinguer et identifier clairement les différentes régions. Ces trois exemples illustrent les trois paramètres les plus importants à considérer dans une image, soit la résolution spatiale, le contraste et le bruit. Les artéfacts, discutés précédemment, sont également très importants et doivent être minimisés autant que possible. Il ne faut toutefois pas négliger l'un de ces paramètres lors de la prise d'une image mais plutôt considérer ceux-ci comme un ensemble s'influçant mutuellement. La figure suivante illustre cet ensemble (Figure 2.18). Des méthodes de caractérisation, reliant ces paramètres entre eux, s'y retrouvent. Au centre de la figure, les concepts de visualisation et d'interprétation par l'œil humain sont indiqués.

La résolution spatiale est définie par le système d'acquisition, qui détermine également la sensibilité de l'appareil et la quantité d'information disponible pour la reconstruction de l'image. Le contraste et le bruit sont plutôt définis par le contenu statistique des données obtenues à priori pour une résolution spatiale donnée. Le changement d'un de ces paramètres entraînera aussitôt un changement des deux autres paramètres. En TDM, c'est à l'utilisateur de bien régler tous les paramètres de l'appareil,

la tension et le courant du tube ainsi que le temps d'acquisition par projections et ce en fonction de l'objet examiné, de la tâche à effectuer et en toute connaissance des limites physiques de l'appareil. Les prochaines sections sont consacrées à la définition et l'évaluation de ces paramètres en TDM.

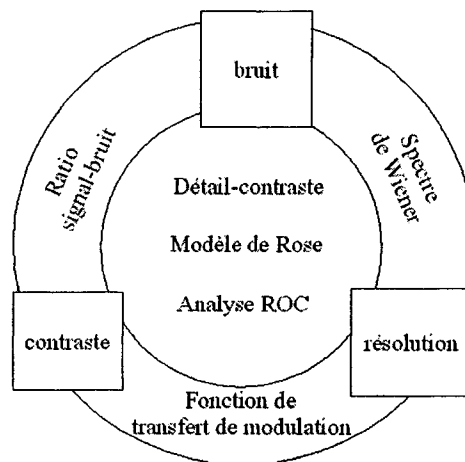


Figure 2.18. Illustration des concepts définissant la qualité d'une image et la méthode d'évaluation les reliant (d'après Lancaster).

## 2.5.1 Résolution d'un appareil TDM

La résolution spatiale d'un appareil d'imagerie est la plus petite distance qu'il est possible de distinguer entre deux objets, habituellement deux points. La résolution est limitée physiquement par l'ouverture (ou dimension) du détecteur, la taille du point focal d'émission des rayons-X et le facteur de magnification du système. La résolution d'un appareil radiographique est mesurée en obtenant l'image d'un objet ponctuel ou fonction de dispersion ponctuelle ('point spread function', PSF) en le balayant à l'aide de la source et en lisant le signal obtenu d'une cellule de détection. Cette opération consiste à mesurer le flou de l'objet et de ces contours par le système d'imagerie. Par la suite, la largeur à mi-hauteur du signal obtenu est déterminée, ce qui permet de caractériser la résolution

spatiale. En TDM, la coupe transversale d'un mince fil de tungstène est utilisée pour mesurer la PSF et caractériser la résolution spatiale du système.

### **2.5.2 Le contraste de l'image**

Le contraste d'une image est la mesure de la différence d'intensité entre deux régions uniforme d'une image. Plusieurs facteurs causés par le détecteur et le patient peuvent influencer celui-ci. Le détecteur, par son efficacité de détection sur la gamme d'énergie du flux de rayons-X utilisé, influencera la quantité de photons détectés et donc le contraste de l'image. Il en est de même pour le patient qui, de par sa taille et ses tissus examinés, influencera le nombre de photons le traversant. Le contraste est fortement relié avec la statistique ou la quantité de données finales disponibles pour la reconstruction. Il s'agit de la caractéristique dominante des images obtenues avec un appareil TDM comparativement à celles obtenues d'un appareil radiographique qui ne fait qu'une superposition des différents coefficients d'atténuation.

### **2.5.3 Le bruit dans une image**

Le bruit est défini par l'incertitude ou l'imprécision sur la mesure du signal détecté, causé par la fluctuation de ce dernier et se reflétant dans la qualité de l'image. Plusieurs facteurs sont responsables de ces fluctuations. Il y a d'abord le nombre de photons émis par la source par unité de temps qui varie selon la distribution statistique de Poisson. Il en est de même pour l'atténuation de la radiation dans les différents tissus. Finalement, le bruit électronique provenant du détecteur et du système de détection apportent également leur contribution comme source de bruit. La conception d'un

appareil TDM est excellente lorsque la source dominante de bruit est celle provenant de l'émission des rayons-X.

Les appareils à rayons-X sont dit limités en bruit étant donné qu'il faut minimiser l'exposition au patient à la radiation. En effet, en tomographie il est possible d'obtenir des images très nettes avec une résolution en dessous du micron, seulement, il faut une dose très élevée pour obtenir une telle résolution avec un rapport signal sur bruit suffisant pour distinguer les différentes régions.

Dans l'image reconstruite, le bruit est mesuré par la déviation standard à l'intérieur d'une région d'intérêt (ROI) défini par

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i,j \in ROI} (f_{i,j} - \bar{f})^2}{N - 1}} \quad (2.33)$$

où  $f_{i,j}$  est la valeur du pixel dans l'image reconstruite aux coordonnées  $i$  et  $j$ ,  $\bar{f}$  est la valeur moyenne des pixels de la région considérée et  $N$  est le nombre de pixel dans cette région.

## 2.5.4 La fonction de transfert de modulation

La mesure simple de la résolution spatiale à l'aide de la PSF est peu représentative en terme de performance du système puisqu'il peut exister plusieurs formes de réponses mais avec les mêmes largeurs à mi-hauteur, ce qui aura un effet différent sur le contraste pour une résolution donnée. C'est pourquoi, la réponse fréquentielle du système de détection doit être utilisée lors de sa caractérisation. Il s'agit d'un choix logique puisque dans une image, ce sont les hautes fréquences qui sont responsables de la visualisation des contours et des différentes interfaces présentes. De plus, il est peu représentatif de

caractériser un système d'imagerie simplement selon sa résolution spatiale puisque le contraste diminue lorsque la dimension de l'objet approche la largeur à mi-hauteur de la PSF. La transformée de Fourier de la PSF est utilisée pour obtenir la MTF ou fonction de transfert de modulation (Figure 2.19). La MTF permet de décrire le contraste produit par un système d'imagerie en fonction des fréquences spatiales de l'objet à examiner. Les analystes d'appareils TDM utilisent habituellement la valeur à 10 % de l'amplitude de la MTF, normalisé à 1, pour évaluer la performance contraste-résolution du système en paires de ligne par millimètre.

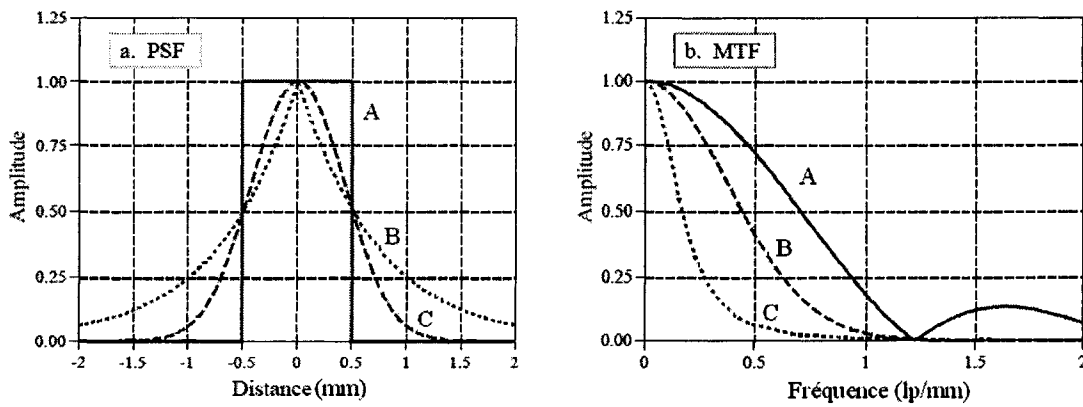


Figure 2.19. Illustration en a) de différentes formes de PSF pour les détecteurs A, B et C, et en b) leurs transformées de Fourier ou MTF.

L'obtention de l'image d'un objet ponctuel est difficilement réalisable expérimentalement et la réponse du système au balayage de la source sur une tige quasi-unidimensionnelle, nommé fonction de dispersion linéaire (*'line spread function'*, LSF), est utilisée.

$$LSF(x) = \int_{-\infty}^{\infty} PSF(x, y) dy \quad (2.34)$$

Une autre méthode consiste à utiliser la différentielle de la réponse du balayage d'un objet angulaire. Cette dernière méthode est la plus utilisée puisqu'elle est facilement réalisable expérimentalement. En terme de fonctions mathématiques, elle est équivalente à introduire au système la fonction de marche (step function) ou fonction d'Heaviside, contenant tout le spectre de fréquences. La réponse obtenue se nomme 'edge response function' (ERF) et correspond à l'intégrale de la LSF

$$ERF(x) = \int_{-\infty}^x LSF(x') dx' \quad (2.35)$$

Il est ensuite possible d'obtenir la MTF en faisant la transformée de Fourier de la LSF obtenue précédemment

$$MTF = \mathfrak{F}[LSF] \quad (2.36)$$

En tomographie, il faut considérer la MTF du système d'acquisition ainsi que la MTF de l'algorithme de reconstruction. La MTF se décompose ainsi

$$MTF_{sys}(f) = MTF_{foc}(f) \cdot MTF_{det}(f) \cdot MTF_{alg}(f) \quad (2.37)$$

où les termes en indice inférieur indiquent respectivement la MTF pour le système total, le point focal du tube à rayons-X, l'ouverture du détecteur et l'algorithme de reconstruction (Holdsworth 1993). Un autre avantage à travailler dans le domaine fréquentiel est qu'il faut multiplier les MTF entre elles plutôt que de faire la convolution des différentes réponses spatiales menant à l'acquisition et la visualisation de l'image.

## 2.5.5 Le rapport signal sur bruit

Le rapport signal sur bruit relie le contraste avec le bruit d'une image. Il est donné par la différence mesurée du signal sur sa variance dans deux régions différentes selon la formule (Tapiovaara 1985).

$$SNR = \frac{\overline{S_1 - S_2}}{\sigma(S_1 - S_2)} = \frac{\overline{S_1 - S_2}}{(\sigma^2(S_1) + \sigma^2(S_2))^{1/2}} \quad (2.38)$$

Il existe plusieurs méthodes afin d'augmenter le rapport signal/bruit mais cette opération apporte toujours des désavantages au niveau des autres caractéristiques tel qu'illustré au tableau suivant (Tableau 2.2).

Tableau 2.2. Méthodes et inconvénients d'augmenter le rapport signal sur bruit.

Méthodes	Désavantages
Augmenter la surface de détection du détecteur	Diminue la résolution spatiale
Augmenter le courant du tube à rayons-X	Augmentation de l'exposition au patient
Augmenter le temps d'exposition	Augmente l'exposition au patient et augmente les probabilités de déplacement du patient durant l'acquisition
Augmenter l'énergie des rayons-X	Diminue le contraste

Le système d'imagerie parfait en est un qui détecte le même rapport signal sur bruit que celui à l'entrée du système. Cette valeur est quantifiée par la DQE. Le système

parfait a une valeur unitaire, c'est-à-dire que le rapport signal sur bruit en entrée du système est le même que celui détecté en sortie.

$$DQE = \left( \frac{SNR_{sor}}{SNR_{ent}} \right)^2 \quad (2.39)$$

## 2.5.6 Le spectre de Wiener

Le spectre de Wiener ou spectre de puissance du bruit, est une mesure représentant le niveau de bruit en fonction de la fréquence. Tout comme un système d'imagerie perd du contraste lorsque la résolution spatiale devient plus grande, le bruit devient plus grand lorsque la résolution spatiale devient plus élevée. Cette relation est exprimée par

$$NPS(u, v) = \frac{\left| \mathfrak{F}[I(x, y)] \right|^2}{\overline{I(x, y)}^2} N_x \Delta_x N_y \Delta_y \quad (2.40)$$

où  $I(x, y)$  est le signal détecté dans la cellule de détection situé à la coordonnée  $(x, y)$ ,  $\overline{I(x, y)}$  est la moyenne du signal obtenu sur plusieurs acquisitions,  $N_x$  et  $N_y$  sont le nombre de pixel selon l'axe  $x$  et  $y$ .  $\Delta_x$  et  $\Delta_y$  sont les dimensions des pixels selon l'axe  $x$  et  $y$ .

## 2.5.7 La variance dans un pixel

Afin de prédire le bruit dans un pixel, considérons un objet circulaire de diamètre  $d$  et ses projections obtenues sur un intervalle  $\delta$ . Puisque l'émission et la détection des photons, constituant la valeur de la projection  $p(u, n_\theta \Delta \theta)$ , est soumise à la statistique de



Poisson, la variance relative de celle-ci sera donnée par  $1/N(u, n_\theta \Delta \theta)$  où  $N$  est le nombre de photons détectés. La variance sur le coefficient d'atténuation reconstruit (éq. 2.32) est donc donnée par

$$\text{var}\{\mu(x, y)\} = \frac{\pi^2}{m^2} \sum_{n_\theta=0}^m \sum_{n_u=-\infty}^{\infty} \frac{h^2(n_u \delta - u)}{N(u, n_\theta \Delta \theta)} \quad (2.41)$$

Le nombre de photons traversant le centre de notre objet ayant une moyenne constante, la variance du point central sera donnée par

$$\text{var}\{\mu(x, y)\} = \frac{\pi^2}{m^2 N} \sum_{n_\theta=0}^m \sum_{n_u=-\infty}^{\infty} h^2(n_u \delta - u) \quad (2.42)$$

Il a été démontré que pour une fréquence de coupure respectant le critère de Nyquist, la somme du carré du filtre est donnée par  $1/12\delta^2$  (Gore 1978). La variance du coefficient d'atténuation linéaire d'un pixel au centre de la région reconstruite est donc

$$\text{var}\{\mu(x, y)\} = \frac{\pi^2}{12mN\delta^2} \quad (2.43)$$

Il ne reste plus qu'à définir le nombre de photons détectés s'exprimant comme

$$N = \frac{N_0 I T \delta M A e^{-\mu d} \varepsilon}{m L} \quad (2.44)$$

où  $N_0$  est le flux de photons par unité de courant par  $\text{mm}^2$  dans le plan du détecteur sans qu'il n'y ait d'objet,  $I$  est le courant du tube,  $T$  est le temps d'exposition par projection,  $\delta$  est l'intervalle d'échantillonnage,  $M$  est le nombre de détecteurs irradiés pour une projection,  $A$  est la largeur de la surface irradiée,  $\mu$  est le coefficient d'atténuation linéaire de l'objet,  $d$  est le diamètre de l'objet,  $\varepsilon$  l'efficacité de détection du détecteur  $m$  est le nombre d'ensemble de projections obtenues et  $L$  est le nombre de trajectoires par projection.

À partir de (2.43), il est possible d'établir certaines relations fort utiles reliant la dose à la résolution spatiale et à la qualité de l'image en terme de la déviation standard. En effet, le facteur  $N_0IT$  est relié directement à la quantité de photons utilisés pour une projection et donc à la dose absorbée pour l'obtention de l'image. Le facteur  $\delta MA/mL$  est quant à lui proportionnel au carré de la résolution spatiale qu'il est possible d'obtenir. Le facteur  $e^{-\mu d}$  est un facteur de transmission des photons à travers le sujet. Il est alors possible de formuler la relation de proportionnalité suivante

$$\sigma \propto \frac{1}{\Delta x^2 \sqrt{D}} \quad (2.45)$$

où  $\Delta x$  est la taille du pixel reconstruit et  $D$  est la dose. Cette formule permet d'établir que le bruit de notre image reconstruite diminuera comme l'augmentation de la racine carré de la dose ou comme l'augmentation de notre résolution spatiale au carré. À partir de cette formule il est possible d'établir que

$$\Delta x \propto \frac{1}{D^{1/4}} \quad (2.46)$$

Donc, si la résolution spatiale de notre système doit être améliorée d'un ordre de grandeur, la dose devra être augmenté 10 000 fois pour garder une même déviation standard dans l'image.

Ford reprend ce même développement et y ajoute un facteur supplémentaire afin de tenir compte de toutes sources de bruit indépendantes de la statistique des photons tel le bruit électronique du système de détection (Ford 2003).

Dans ce même article, l'auteur définit un coefficient de variation (COV) des valeurs reconstruites dans l'image comme

$$COV = \sigma / \mu \quad (2.47)$$

où  $\sigma$  est le bruit d'une région d'intérêt et  $\mu$  est la valeur du coefficient d'atténuation reconstruit. L'auteur affirme par la suite qu'un  $COV$  d'une valeur de 1% est nécessaire afin d'obtenir une image de qualité diagnostique. Cette valeur signifie qu'il est possible de distinguer des tissus ayant des coefficients d'atténuation différents de moins de 1% ou 10 HU, tel les tissus mous et les tissus adipeux, tout dépendant de l'énergie des photons utilisés.

Puisque le développement précédent ne prenait pas en compte qu'il s'agissait d'un intégrateur de courant mais plutôt d'un système comptant les photons, une correction doit être ajoutée afin de considérer que le signal obtenu est proportionnel à l'énergie des photons détectés. Gore a démontré que la variance doit être multipliée par un facteur  $S$  où

$$S = [1 + (\chi / \bar{E})^2]^{1/2} \quad (2.48)$$

$\bar{E}$  est l'énergie moyenne du flux détecté et  $\chi$  est le deuxième moment variant autour de l'énergie moyenne  $E$  (Gore 1980). Pour un flux monoénergétique  $\chi = 0$  et le facteur  $S = 1$  donc aucune modification n'est apportée. Pour un flux filtré traversant 20 cm de tissus la valeur de  $S$  est de 1.05 ce qui change peu la valeur de la variance. Cependant, l'atténuation du flux aux basses énergies est moindre lorsque le faisceau traverse les extrémités d'un objet circulaire uniforme. Le spectre détecté est alors plus large en énergie et peut atteindre une valeur de  $S = 1.22$  ce qui contribue à un changement d'environ 20 % de la variance.

## 2.6 Le comptage vs l'intégration

Le signal produit par l'interaction d'un rayon-X avec le détecteur est habituellement proportionnel à l'énergie de ce dernier et est intégré par une électronique appropriée, qui intègre également toute l'énergie du signal mesuré, incluant le bruit électronique. Dans le cas des systèmes à comptage, il est possible de mettre un seuil en énergie au-dessus du niveau du bruit électronique et considérer chaque événement détecté au-dessus de ce seuil comme étant un compte.

Un tel système permet le rejet du bruit électronique et est alors défini comme étant limité quantiquement. Le système est ainsi nommé puisque seul le bruit statistique dû à l'émission des photons peut contribuer au bruit du système. L'élimination du bruit électronique permet également d'obtenir une acquisition plus lentement avec un taux d'émission de photons plus faible qu'avec un système à intégration sans détérioration du rapport signal/bruit.

Les systèmes en mode comptage ont un comportement parfaitement linéaire sur l'ensemble de leur gamme dynamique comparativement à certains systèmes fonctionnant en mode intégration. Ils peuvent permettre l'élimination de certains photons ayant diffusés préalablement dans le patient ou dans tout autre objet situé dans le champ d'émission des rayons-X si les détecteurs ont une résolution en énergie suffisante. Il est également possible d'utiliser plusieurs seuils et faire de l'imagerie par soustraction en utilisant des spectres de rayons-X ayant différentes énergies moyennes (Lehmann 1981).

Enfin, il est également possible avec ce type de système de mieux traiter l'information statistique en pondérant l'énergie de chaque photon détecté. Ce traitement permet d'améliorer le rapport signal sur bruit dans l'image reconstruite. Ceci est dû au

fait que le coefficient d'atténuation linéaire est dépendant de l'énergie en  $E^{-3}$  dans la gamme d'énergie intéressante en imagerie radiographique tel qu'indiqué par la formule empirique suivante (Barrett 1981)

$$\mu = k \frac{\rho Z^4}{A E^3} \quad (2.49)$$

où  $k$  est une constante,  $\rho$  la densité,  $A$  le poids atomique et  $Z$  est le numéro atomique de la matière. Cette formule indique que la probabilité statistique d'interaction est plus grande pour les photons de faible énergie leur donnant ainsi un poids statistique plus important lors de leur détection. Il serait donc préférable de pondérer chaque événement détecté par un facteur tenant compte de l'énergie de l'événement en  $E^{-3}$ . Cette dépendance est illustrée à la figure 2.20.

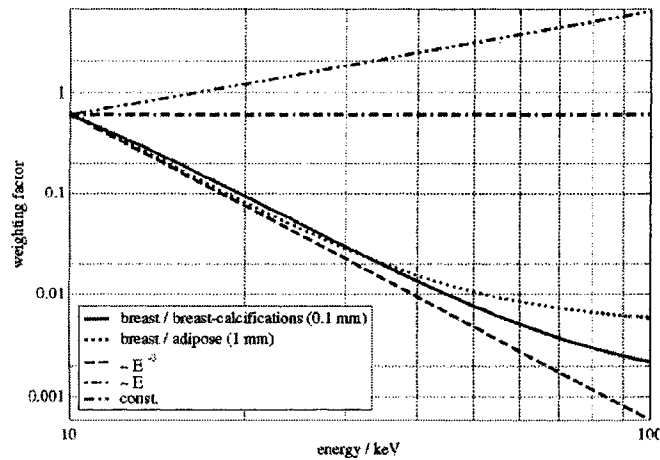


Figure 2.20. Poids statistique pour un système d'intégration, de comptage simple et de comptage avec une pondération en énergie selon  $E^{-3}$  (Giersch 2004).

La réponse idéale d'un détecteur à rayons-X serait donc de produire un signal proportionnel en  $E^{-3}$ . Or elle est plutôt directement proportionnelle à l'énergie déposée dans un système à intégration. Les systèmes de comptage simple sont donc considérés comme étant au moins d'un ordre de grandeur plus fidèle aux phénomènes physiques se

produisant. Cette valeur peut atteindre 4 ordres de grandeur en énergie en faisant un traitement approprié de l'énergie lue lors de la détection pour améliorer le rapport signal sur bruit (Cahn 1999). Mais dans un tel cas, une attention particulière doit être apportée à la résolution en énergie du détecteur puisque rares sont les détecteurs ayant une résolution en énergie suffisante pour permettre cette pondération.

Ce chapitre avait pour but de présenter la TDM dans son ensemble afin de comprendre l'implication de chacune des composantes d'un système TDM et les différentes étapes menant à l'obtention d'une image. Les différentes notions pour caractériser un système ou une image TDM ont aussi été présentées. Le prochain chapitre portera sur la méthode et le matériel utilisé pour obtenir des images.

### **3. MATÉRIELS ET MÉTHODES PERMETTANT L'ACQUISITION D'IMAGES ANATOMIQUES**

Suite à la théorie présentée dans le dernier chapitre, il sera maintenant question du matériel et de la méthode utilisée pour obtenir des images TDM.

#### **3.1 Matériels composant le simulateur TEP/TDM**

Le simulateur TEP/TDM utilisé dans le cadre de cette étude est constitué d'une source radioactive, d'un détecteur à base de photodiode avalanche et de mires interchangeables. La source et la mire sont montées sur des plateaux rotatifs motorisés qui permettent de simuler une acquisition tomographique avec diverses configurations. Des scintillateurs utilisés conventionnellement en TEP ont été couplés à une photodiode avalanche qui elle est branchée à un préamplificateur. La chaîne électronique est complétée par des modules de traitements de signaux nucléaires NIM et un système d'acquisition multi-canal CAMAC contrôlé par ordinateur.

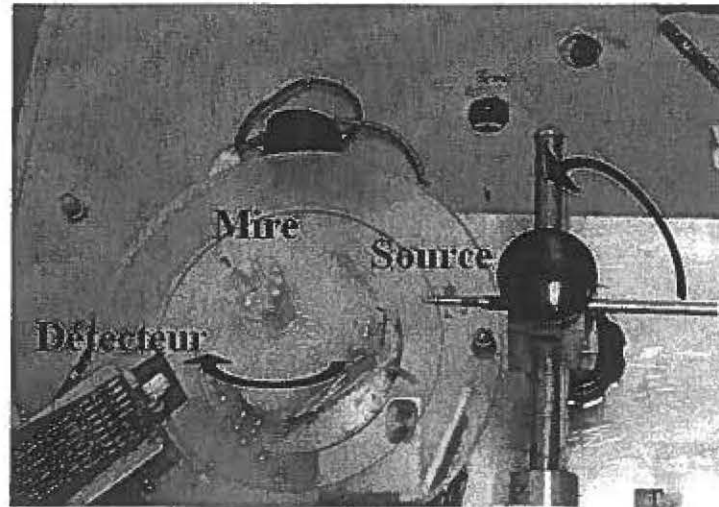


Figure 3.1. Photographie du simulateur illustrant l'emplacement du détecteur, la mire et la source ainsi que leur déplacement menant à une acquisition tomographique.

### 3.1.1 Montage expérimental du simulateur TEP/TDM

Les moteurs à pas servant à faire tourner la mire et la source proviennent de la compagnie Ability System Corp. et sont contrôlés par le port parallèle d'un ordinateur et un programme de contrôle. Ce dernier agit comme un pilote et permet, par l'entremise d'un langage de programmation, d'effectuer les opérations usuelles sur des moteurs à pas. Il est possible d'effectuer 28800 déplacements sur  $360^\circ$  ce qui correspond à  $0.0125^\circ$  pour un pas. Dans le cas de la géométrie simulée, cela représente environ 0.018 mm/pas, conférant ainsi une grande précision pour la collecte des mesures.

L'ensemble des composantes du simulateur sont disposés à l'intérieur d'une boîte en aluminium étanche à la lumière et qui forme une cage Faraday pour limiter les interférences électromagnétiques puisque les photodiodes y sont très sensibles.



### 3.1.2 Scintillateurs utilisés dans le détecteur TEP/TDM

Pour le moment, peu de scintillateurs possèdent une constante d'émission en temps assez courte et un rendement lumineux suffisamment élevé pour permettre le comptage des rayons-X. De plus, dans la perspective d'un usage combiné TEP et TDM, ceux-ci doivent avoir un coefficient d'atténuation assez grand pour détecter efficacement le photon d'annihilation de 511 keV et une longueur d'onde d'émission dans la région spectrale sensible de la photodiode à avalanche (supérieure à 400 nm). Les scintillateurs LSO, LYSO et LFS apparaissent les plus prometteurs pour cette tâche (Tableau 3.1).

Tableau 3.1. Caractéristiques des principaux scintillateurs utilisés en TEP.

	NaI	BGO	GSO	LYSO	LSO	LFS	LuAP	YSO	YAP
<b>Temps de scintillation (ns)</b>	230	300	60	53	40	38-40	~ 18	70	27
<b>Lumière collectée (% NaI)</b>	100	15	20	75	75	80	~ 25	120	40
<b>Pic d'émission (nm)</b>	410	480	440	420	420	430	365	430	370
<b>Indice de réfraction</b>	1.85	2.15	1.85	1.81	1.82	1.78	1.94	1.80	1.95
<b>Densité (g/cm<sup>3</sup>)</b>	3.67	7.13	6.71	5.37	7.35	7.25	8.34	4.54	5.37
<b>Numéro atomique effectif</b>	50	73	58	54	65	63	65	28	26
<b>1/μ à 511 keV (mm)</b>	30.7	11.6	15.0	20.0	12.3	13.0	11.0	44.4	26.3

Seuls les cristaux LSO et LYSO ont été testés sur le simulateur puisque le LFS n'était pas disponible lors de l'expérimentation. Les cristaux utilisés ont une dimension de  $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$  pour le LYSO et  $1 \times 1 \times 7 \text{ mm}^3$  pour le LSO.

Les cristaux ont été assemblés sous la forme d'une matrice de  $3 \times 3$  scintillateurs afin de tenir compte de l'effet des cristaux voisins d'un anneau de détecteurs qui peuvent bloquer une partie du rayonnement. La matrice fabriquée à partir des cristaux de  $2 \times 2 \times$

10 mm<sup>3</sup> était enveloppée dans un réflecteur de papier 3M puisqu'une étude précédente avait permis de conclure qu'il s'agissait de l'un des meilleurs réflecteurs pour réfléchir la lumière émise jusqu'à la face de détection du photodétecteur (Pepin 2001). La matrice de 1 × 1 × 7 mm<sup>3</sup> fut quant à elle enveloppée d'un ruban de Teflon puisque l'assemblage du papier 3M était trop difficile à réaliser à cette dimension. Les matrices ont par la suite été couplées avec une graisse optique afin de faciliter la transmission de la lumière entre l'interface du cristal et du photodétecteur.

### 3.1.3 Photodiodes utilisées dans le détecteur TEP/TDM

Les photodiodes utilisées sont de type « reach-through » (Webb 1974, Carrier 1990) telles qu'utilisées sur le TEP animal de l'Université de Sherbrooke. Le boîtier du détecteur est basé sur le module EG&G model C30994 (Lecomte 1990) et a été fabriqué par la compagnie PerkinElmer Optoélectronique. Une mince fenêtre de silice ajoutée sur l'une des faces permet le couplage des scintillateurs aux photodiodes disposés derrière celle-ci (Figure 3.2). Cette mince fenêtre nuit à la collecte de lumière de la PDA mais est nécessaire pour l'expérimentation et la durée de vie du module de détection.

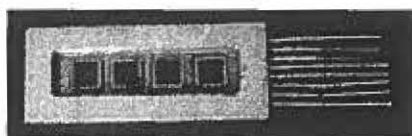


Figure 3.2. Module de détection composé de quatre photodiodes à avalanche d'une surface de 3 × 3 mm<sup>2</sup>.

Les photodiodes à effet d'avalanche ont comme caractéristiques d'avoir un bon rendement quantique pour les longueurs d'onde d'émission de la lumière du LSO et LYSO. De plus, elles ont un faible niveau de bruit électronique par rapport aux autres

photodiodes à avalanche ce qui est important pour la détection et l'identification des photons de faible énergie.

Le module contient quatre diodes d'une surface de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$ . Puisque la surface de celles-ci est trop grande pour la dimension des cristaux et peu intéressante pour l'obtention d'une bonne résolution spatiale, la matrice a été modifiée de sorte que seule la lumière du scintillateur central puisse être lue par la photodiode à avalanche.

### **3.1.4 Chaîne électronique présente sur le simulateur TEP/TDM**

Le signal à la sortie de la PDA est d'abord envoyé à un préamplificateur de charge développé au laboratoire et identifié RCA. Le signal subit alors une première mise en forme et est transmis à un module de traitement NIM dont la fonction est d'amplifier le signal sur une plage de 0 à 0.8 Volt et de créer deux signaux avec des temps de mise en forme de 30 ns et 300 ns respectivement. Le premier signal est utilisé afin d'effectuer des opérations temporelles tandis que le second sert à déterminer l'énergie du photon détecté. Le signal temporel est envoyé à un discriminateur à fraction constante (Phillips Scientific model 730) afin de déclencher deux portes logiques lorsque le signal est supérieur à une tension ajustée par l'utilisateur (dans ce cas-ci, le niveau de bruit électronique). Les portes logiques sont par la suite retardées et modifiées temporellement avec un module de retardement (Phillips Scientific model 794) afin de lire le maximum du signal énergie avec le module CAMAC QDC. La largeur des portes et leur délai auront pour effet de modifier l'endroit où la charge est mesurée sur le signal énergie pour obtenir le spectre résultant. Le schéma de l'électronique utilisée est illustré à la figure 3.3.

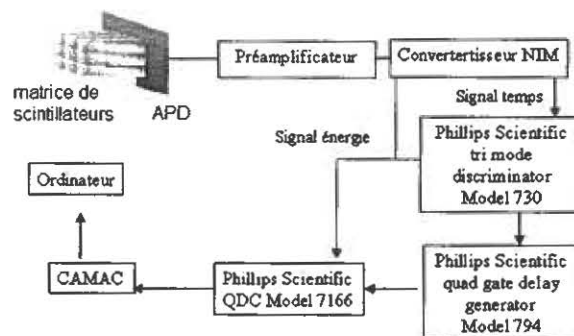


Figure 3.3. Schéma de l'électronique utilisé lors de la simulation TDM.

### 3.1.5 Source de rayonnement utilisée sur le simulateur TEP/TDM

À défaut de posséder un tube à rayons-X, une source radioactive de  $^{241}\text{Am}$  est utilisée comme source de rayonnement. Elle possède un diamètre  $\sim 1\text{ mm}$  et est située au bout d'une tige métallique tel qu'illustré à la figure 3.4. Le mode de désintégration de radioisotope est de type alpha. Suite à cette désintégration, le réarrangement du noyau provoque l'émission de plusieurs rayons gamma et rayons-X dont les principales énergies sont de 59.5 keV (35.9 %), 17.61 keV (20.2 %) et 13.93 keV (13.0 %) (Figure 3.5). Les photons de 13.93 keV et 17.61 keV sont freinés par l'enceinte métallique contenant le radioélément et seul le photon de 59.5 keV est détecté. Pour cette raison, seule cette énergie est considérée lors des calculs de dose.

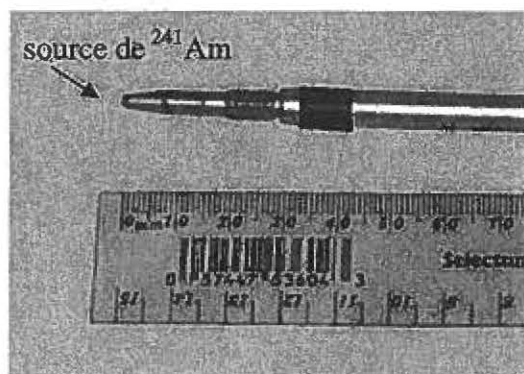


Figure 3.4. Source radioactive d' $^{241}\text{Am}$  utilisée lors des acquisitions.

Cette source à l'avantage d'émettre des photons monochromatiques ce qui facilite le traitement des données pour la reconstruction en éliminant les artéfacts dus au durcissement du rayonnement. Cependant, ce radioélément émet trop peu de photons pour permettre une acquisition rapide et la source possède un diamètre trop grand pour permettre d'atteindre des résolutions sous-millimétriques.

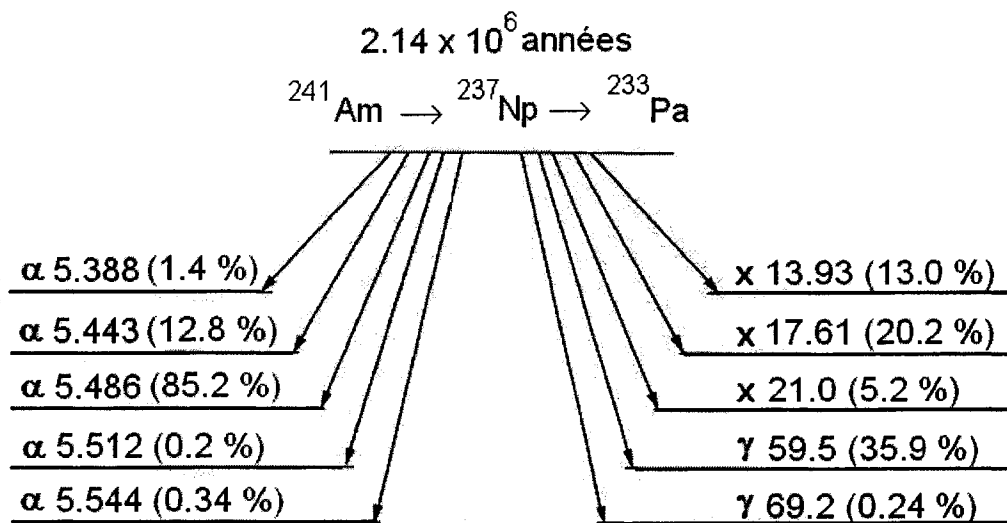


Figure 3.5. Différentes énergies émises lors de la désintégration de l'  $^{241}\text{Am}$  et leur pourcentage relatif.

### 3.1.6 Mire utilisée sur le simulateur TEP/TDM

La mire permet de vérifier la qualité du système d'acquisition en plus de permettre d'évaluer la validité de l'algorithme de reconstruction. Lorsque l'image reconstruite correspond bien à l'objet examiné, elle permet de visualiser la résolution et le contraste pouvant être obtenus avec le système d'acquisition. Dans le cadre de notre projet, les matériaux dont elle est constituée doivent autant que possible représenter différents tissus biologiques tel que les os, les tissus mous, le gras et l'air dans les poumons.

Afin d'imiter le corps d'une souris, une tige de 3.5 cm de diamètre en plexiglas a été utilisée. Des trous variant de 1 à 7 mm de diamètre ont été percés permettant l'insertion de différentes tiges de même diamètre (Figure 3.6). Des tiges de Teflon et de Delrin ont été fabriquées afin d'imiter les coefficients d'atténuation des os et de tissus plus atténuants que l'eau (Tableau 3.2).

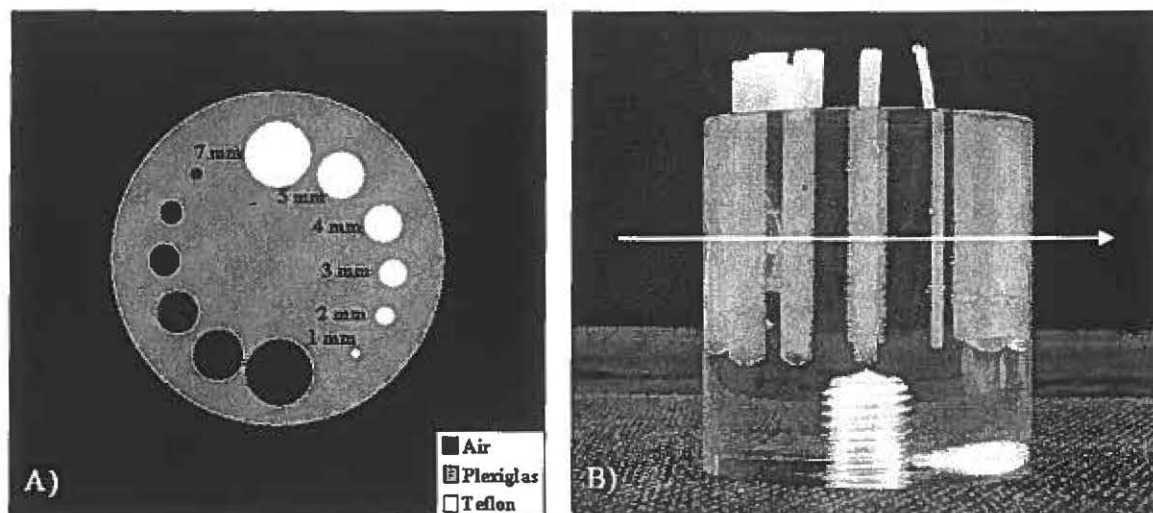


Figure 3.6. A) Schéma de la mire. B) Photographie de la mire avec représentation de la trajectoire des photons la traversant.

Tableau 3.2. Coefficient d'atténuation des matériaux utilisés et leur équivalent biologique (ICRU 1989).

Matériau	$\mu/\rho$ (cm <sup>2</sup> /g)	$\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )	$\mu$ (cm <sup>-1</sup> )
Os	0.3148	1.9200	0.6044
Teflon	0.1880	2.2500	0.4230
Tissus mous	0.2048	1.0600	0.2171
Eau	0.2059	1.0000	0.2059
Tissus adipeux	0.1974	0.9500	0.1875
Polyméthyl méthacrylate (Plexiglas)	0.1924	1.19	0.2289
Delrin*	0.18	1.42	0.26
Air	0.1875	0.0012	0.0002

\* Ce matériau n'est pas inclus dans la référence; le coefficient d'atténuation linéaire a été estimé d'après nos résultats.

### **3.1.7 Ordinateur permettant le contrôle du simulateur TEP/TDM**

Le système d'exploitation utilisé lors de la prise de mesures est DOS. Ce système d'exploitation a été utilisé puisque les autres (Windows 98, NT, etc.) ne permettaient pas de communiquer avec le port parallèle utilisé pour le fonctionnement des moteurs à pas. Le langage de programmation utilisé pour le système d'acquisition est le 'C'. Ce langage a été choisi car il est facile d'utilisation et rapide d'exécution. La liste d'environnement de programmation en 'C' aujourd'hui disponible pour DOS n'est pas exhaustive. Le système de développement choisi se nomme DJGPP et est disponible à l'adresse suivante : <http://www.delorie.com/djgpp/>. DJGPP est un programme de développement de 32 Bits fonctionnant en mode DOS. L'environnement de développement qui lui est propre se nomme RHIDE. Il permet de rendre le développement et la compilation du projet plus aisé en plus de disposer d'une petite documentation sur les différentes fonctions du 'C'.

### **3.2 Méthodes pour la simulation d'un anneau TDM**

Afin de simuler une acquisition tomographique, il est nécessaire d'obtenir un ensemble de projections indiquant la quantité de rayonnement traversant l'objet sur plus de 180 degrés. Cela peut être réalisé en faisant tourner l'objet sur lui-même avec un ensemble source-détecteur fixe ou en faisant tourner l'ensemble source-détecteur autour d'un objet fixe.

Puisqu'un seul détecteur était disponible lors de l'expérimentation, un anneau complet de détecteurs a été simulé en déplaçant la source et en faisant tourner l'objet sur lui-même. L'algorithme de reconstruction, créé afin de reconstruire des images pour la TEP et prenant en entrée une matrice de projections parallèles, fut l'une des considérations pour la géométrie utilisée et la séquence d'acquisition programmée. En effet, afin de faciliter la détermination des projections parallèles entre elles, la source se trouvait en rotation à une distance correspondant au diamètre de l'anneau. La position de la source suite à un déplacement correspondait donc à la position exacte d'un détecteur de l'anneau tout comme l'assignation des projections en TEP grâce aux numéros des détecteurs.

La méthode d'acquisition consistait d'abord à balayer l'objet avec la source puis à l'aide d'un deuxième moteur à pas, tourner l'objet sur lui-même afin d'obtenir un autre ensemble de projections tel qu'illustré à la figure 3.7. Cette méthode est utilisée afin d'éviter les déplacements des cartes électroniques branchées au détecteur, ce qui peut engendrer du bruit électronique supplémentaire.



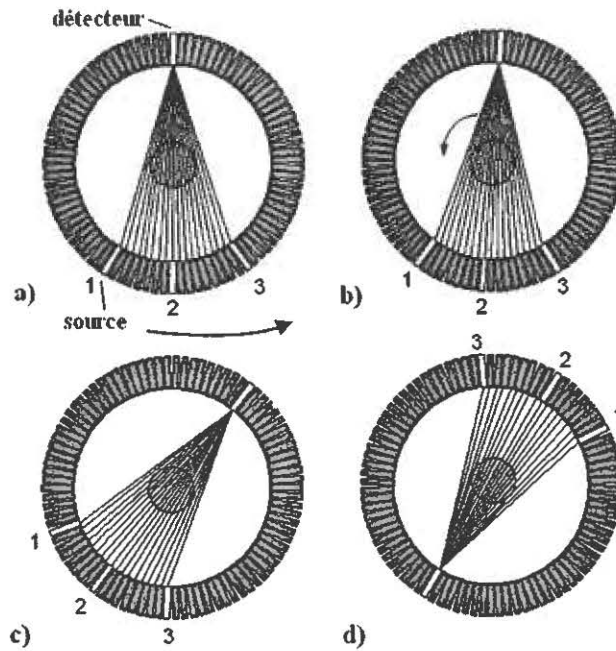


Figure 3.7. Illustration de la séquence d'acquisition. a) Début de l'acquisition, la source balaie l'objet entre les positions 1 et 3, b) rotation de la mire correspondant à obtenir les trajectoires du détecteur voisin c) après quelques itérations d) dernière séquence d'acquisition, à remarquer, le détecteur se trouve au même endroit que la source initialement en a).

### 3.2.1 Géométrie du simulateur TEP/TDM

La géométrie simulée lors de l'acquisition est représentative d'un anneau de détection TEP pour petits animaux, soit 16.3 cm de diamètre. Cette distance a été choisie en tenant compte de la distance inter-cristal des matrices fabriquées qui est de 2 mm ou 1 mm et de l'algorithme de reconstruction dont la grille de rétroprojection a une dimension de 128. Il est donc préférable de simuler un anneau dont le nombre de cristaux présents est un multiple de 128. Par exemple, pour un anneau formé des cristaux de 2 mm, il peut y avoir 256 détecteurs et pour des cristaux de 1 mm, 512 détecteurs.

### **3.2.2 Alignement de la source avec le centre de rotation**

L'alignement de la source de  $^{241}\text{Am}$  avec le centre de rotation de l'objet est une étape cruciale pour l'obtention d'images conformes à l'objet. Une légère déviation mène à des images présentant des stries au centre de l'image et aux interfaces des régions de différentes densités. De plus, si l'algorithme de reconstruction pour projections parallèles est utilisé, il est important que la distance source-objet et détecteur-objet soit la même pour qu'il existe un ensemble de projections parallèles entre elles.

### **3.2.3 Acquisition des données**

Avant le début d'une acquisition, un spectre en énergie est obtenu afin de déterminer l'énergie à laquelle le seuil de détection se situe. Cette valeur est inscrite dans le programme d'acquisition afin que chaque événement supérieur à ce seuil soit accumulé comme un compte (Figure 3.8). Le temps d'acquisition pour une trajectoire simple est ensuite inscrit dans le programme et l'acquisition peut être lancée. Si la disposition du montage n'a pas été modifiée suite à une acquisition, il est possible de faire plusieurs autres acquisitions et de faire une somme des données obtenues en autant que les mesures correspondent à la même trajectoire. Ceci est possible grâce à la statistique d'émission des photons répondant à la statistique de Poisson et la longue demi-vie du radio-élément.

### **3.2.4 Traitement des données et reconstruction**

Les déplacements de la source et de la mire lors de l'acquisition permettent d'obtenir un tableau de données comme s'il s'agissait d'une acquisition d'un appareil avec

un faisceau en éventail. Le tableau de données doit donc être modifié afin qu'une ligne du sinogramme représente un ensemble de projections parallèles. Cette modification permettra de rendre la matrice de données compatible avec l'algorithme de reconstruction parallèle.

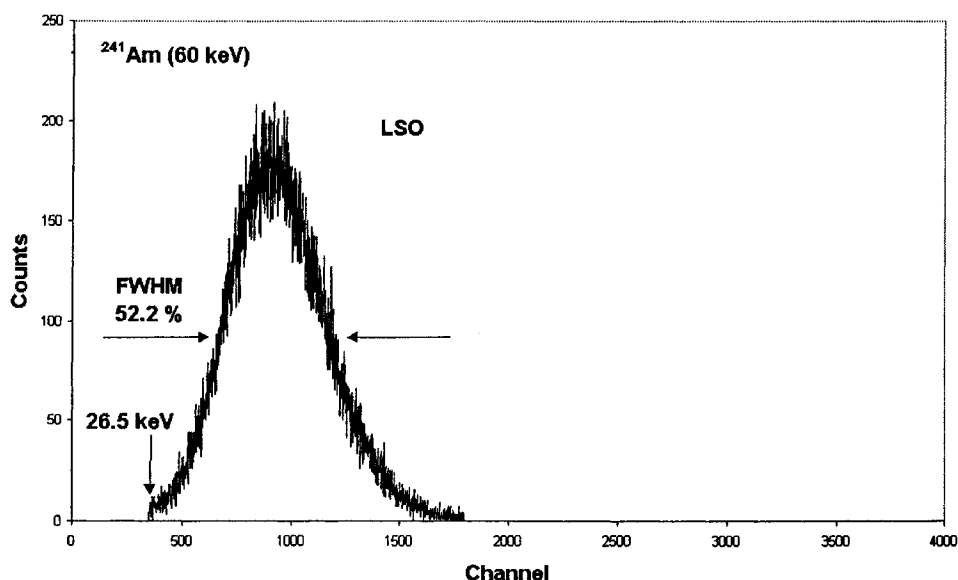


Figure 3.8. Spectre en énergie du rayon gamma de 60 keV émis par la source de  $^{241}\text{Am}$  et mesuré par un cristal de LSO de  $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$  couplé à une photodiode à avalanche.

Une fois l'image reconstruite, les valeurs des pixels peuvent être transformées en unités de Hounsfield (HU) en appliquant éq. 2.6. Puisque aucune image n'a été obtenue avec une mire d'eau, la région servant de calibration était le Plexiglas de la mire examinée. Le programme LabTEP était par la suite utilisé afin d'obtenir de l'information quantitative en formant des régions d'intérêts dans des zones précises de l'image reconstruite.

Ce chapitre a fait état de l'ensemble du matériel utilisé pour l'obtention d'images anatomiques. La chaîne électronique et le traitement du signal ont aussi été présentés.

Les résultats obtenus avec ce système et ses différentes configurations seront présentés dans le prochain chapitre.

## **4. RÉSULTATS ET IMAGES OBTENUS AVEC LES DIFFÉRENTS DÉTECTEURS**

Les notions théoriques sur la TDM et le matériel et la méthode ayant été discutées précédemment, les images obtenus avec le simulateur seront présentées avec leurs différentes caractéristiques tel la dose utilisée, les valeurs de HU obtenues, le rapport signal sur bruit et la déviation standard dans l'image. Les images présentées ont été obtenues avec deux configurations différentes, soit avec un détecteur de 2 mm et de 1 mm.

### **4.1 Résultats obtenus avec le détecteur de 2 mm**

Les images présentées à la figure 4.1 ont été obtenues avec des temps d'exposition respectivement de 5, 10, 20 et 30 secondes par trajectoire. Les paramètres d'acquisition sont résumés au tableau 4.1. Les valeurs obtenues pour les régions d'air et les tiges de Teflon, avec une exposition de 30 secondes par trajectoire, sont présentées en fonction de leur diamètre à la figure 4.2. À l'aide du logiciel LabTEP et de l'une de ses fonctions permettant la création de régions d'intérêt, la déviation standard des différentes régions a été obtenue. À partir de ces données, il a été possible de calculer le coefficient de variation (éq. 2.47) et le rapport signal sur bruit (éq. 2.38) de ces régions d'intérêt par rapport au matériau principal de la mire, le Plexiglas. Des graphiques du rapport signal sur bruit des différents matériaux ont été créés en fonction de la dose calculée (Figures 4.3, 4.4 et 4.5).

Tableau 4.1. Résumé des paramètres d'acquisition des images obtenues avec le détecteur de 2 mm.

Temps d'exposition par trajectoire(s)	Dose calculée au centre de l'objet ( $\mu\text{Gy}$ )	# Comptes totaux ( $\times 10^6$ )	# Comptes moyens par trajectoire
5	4.23	5.4	659
10	8.46	10.8	1318
20	16.92	21.8	2661
30	25.37	32.7	3992

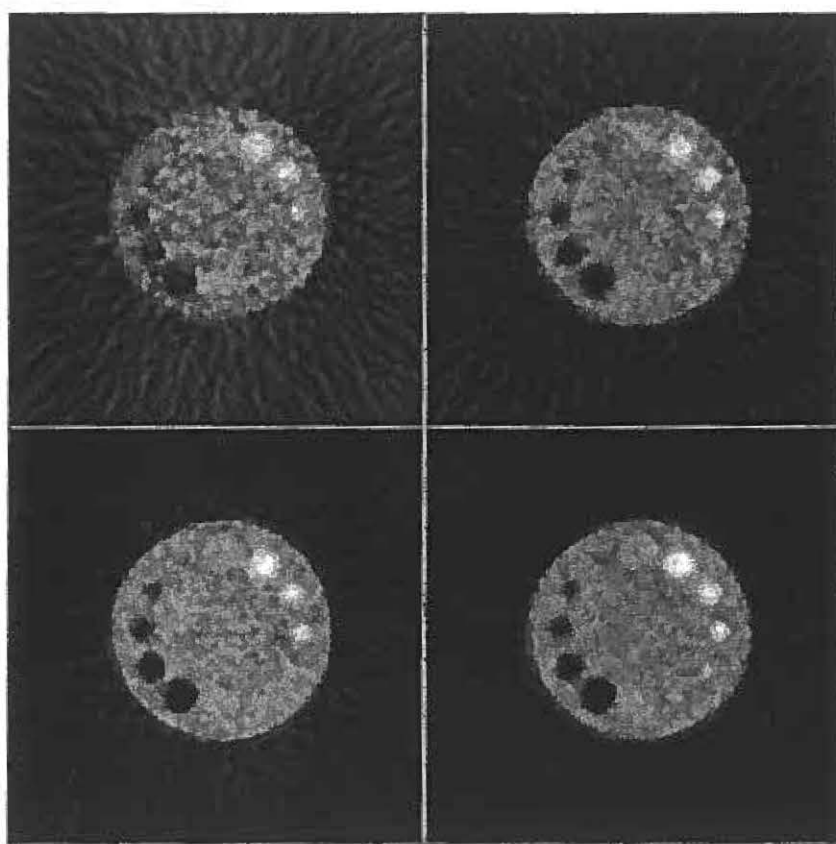


Figure 4.1. Images obtenues avec le détecteur de 2 mm pour des temps d'acquisition de a) 5 secondes, b) 10 secondes, c) 20 secondes et d) 30 secondes par trajectoire.

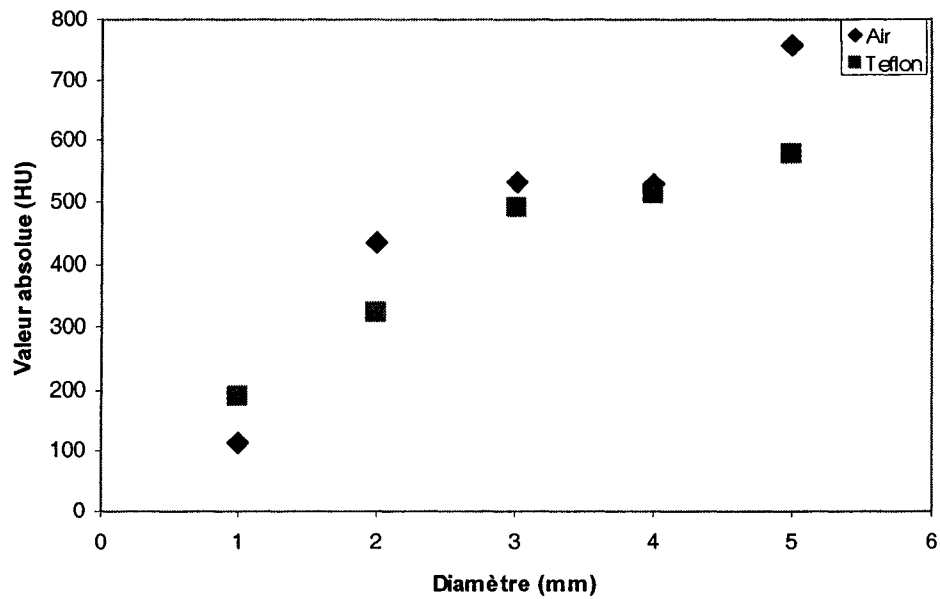


Figure 4.2. Variation des valeurs absolues en HU pour les régions de Teflon et d'air de différents diamètres obtenues avec le détecteur de 2 mm.

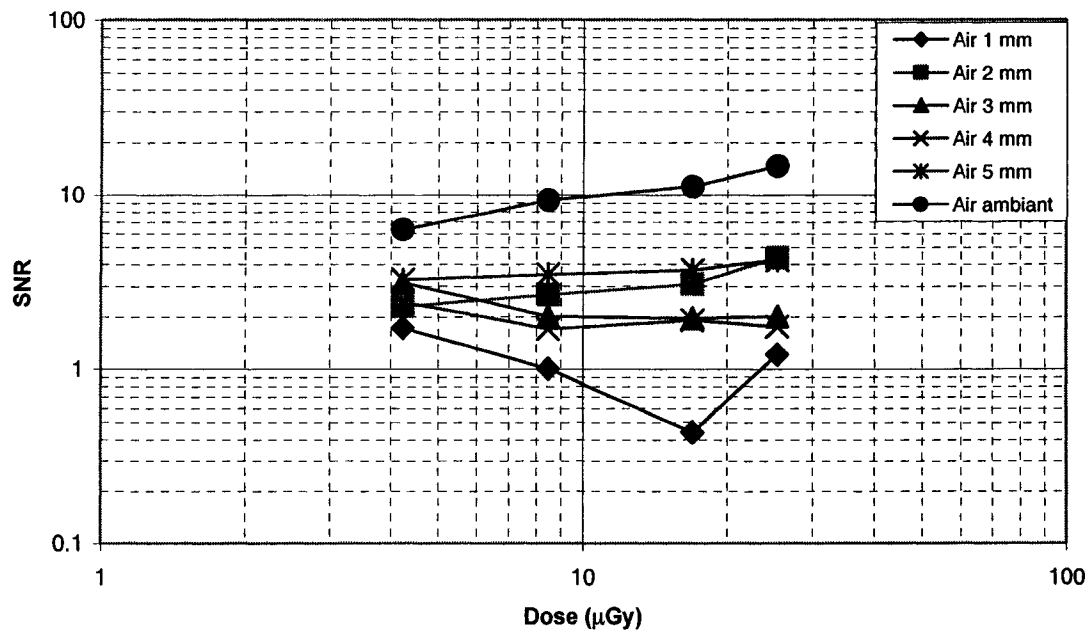


Figure 4.3. Rapport signal sur bruit des différentes régions d'air en fonction de la dose tel qu'obtenu avec le détecteur de 2 mm.

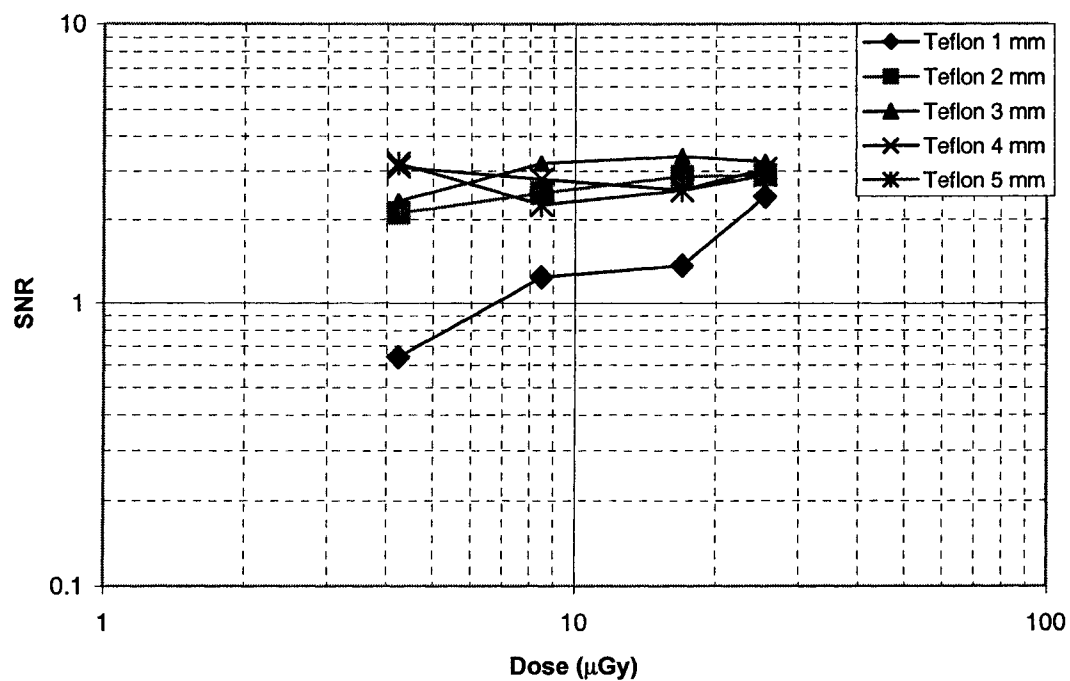


Figure 4.4. Rapport signal sur bruit des différentes régions de Teflon du haut et du bas des images de la figure 4.1 en fonction de la dose tel qu'obtenu avec le détecteur de 2 mm.

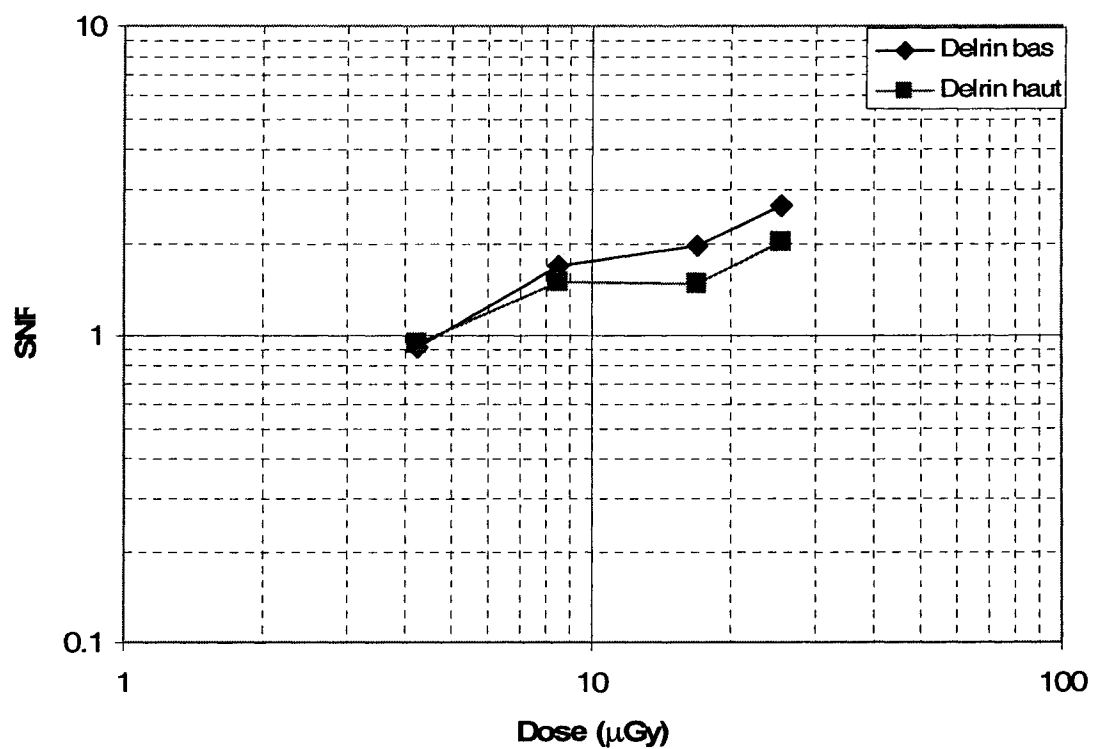


Figure 4.5. Rapport signal sur bruit des différentes régions de Delrin en fonction de la dose tel qu'obtenu avec le détecteur de 2 mm.



## 4.2 Résultats obtenus avec le détecteur de 1 mm

Les images présentées à la figure 4.6 ont été obtenues avec la deuxième configuration du simulateur, soit un détecteur de 1 mm avec des temps d'exposition de 5, 10, 20, 30, 40 et 50 secondes par trajectoire. Les paramètres d'acquisition sont résumés au tableau 4.2. Un traitement identique aux données obtenues avec le détecteur de 2 mm a été effectué avec les données du détecteur de 1 mm. Ainsi, les valeurs de HU obtenues pour l'image dont le temps d'acquisition par trajectoire était de 50 secondes sont présentées à la figure 4.7. Les figures 4.8 et 4.9 illustrent les rapports signal sur bruit calculés pour les différentes régions de Teflon et d'air en fonction de la dose. Deux graphiques représentant la dépendance du coefficient de variation ainsi que la déviation standard exprimée sous forme de HU en fonction de la dose sont tracés aux figures 4.10 et 4.11.

Tableau 4.2. Résumé des paramètres d'acquisition des images obtenues avec le détecteur de 1 mm.

Temps d'exposition par trajectoire (s)	Dose calculée au centre de l'objet ( $\mu\text{Gy}$ )	# Comptes totaux ( $\times 10^6$ )	# Comptes moyens par trajectoire
5	8.46	25.5	778
10	16.92	52.3	1596
20	33.83	99.3	3027
30	50.75	151.6	4626
40	67.66	190.0	5798
50	84.58	242.3	7386

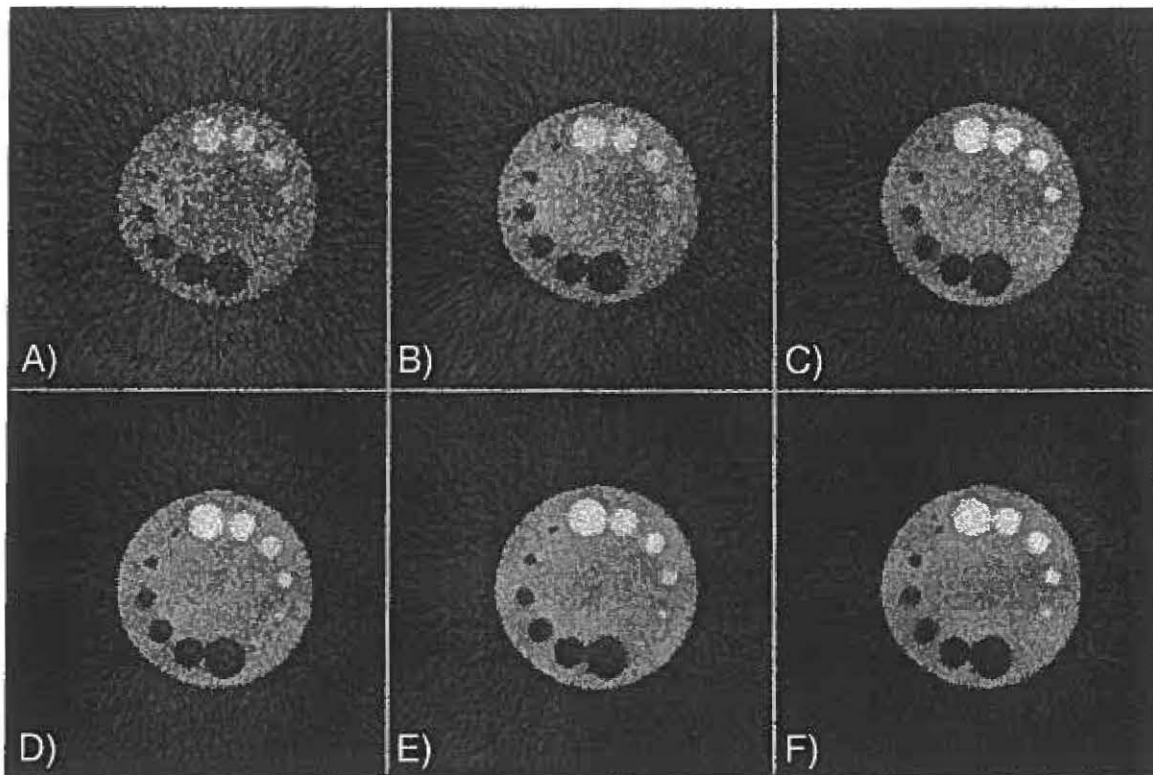


Figure 4.6. Images obtenues avec le détecteur de 1 mm pour des temps d'acquisition de A) 5 secondes, B) 10 secondes, C) 20 secondes, D) 30 secondes, E) 40 secondes et F) 50 secondes par trajectoire.

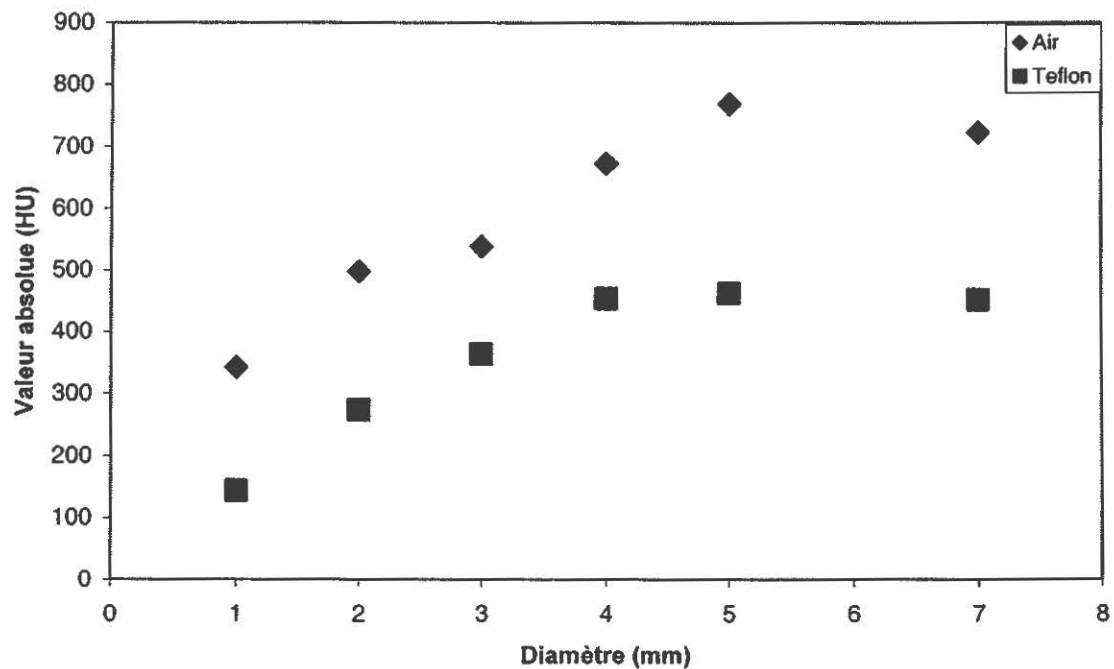


Figure 4.7. Variation des valeurs absolues en HU pour les régions de Teflon et d'air de différents diamètres telles qu'obtenues avec le détecteur de 1 mm.

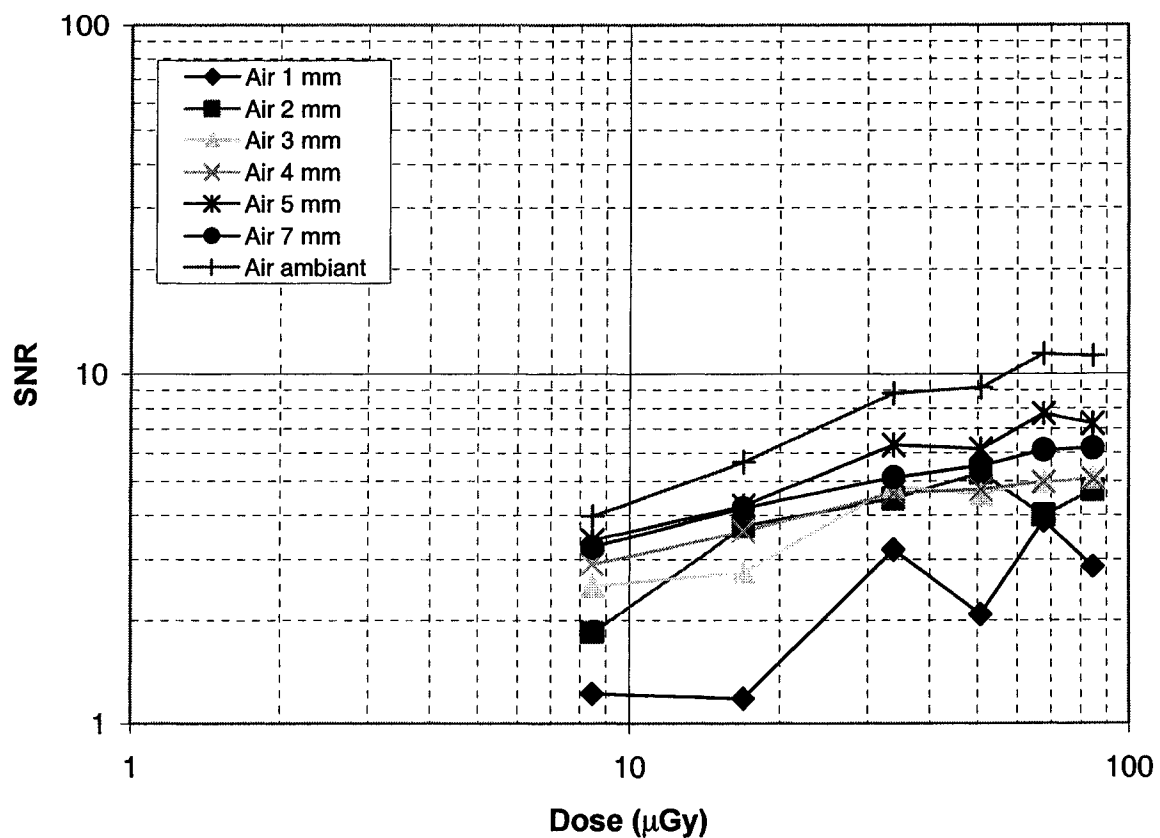


Figure 4.8. Rapport signal sur bruit des différentes régions d'air en fonction de la dose tel qu'obtenu avec le détecteur de 1 mm.

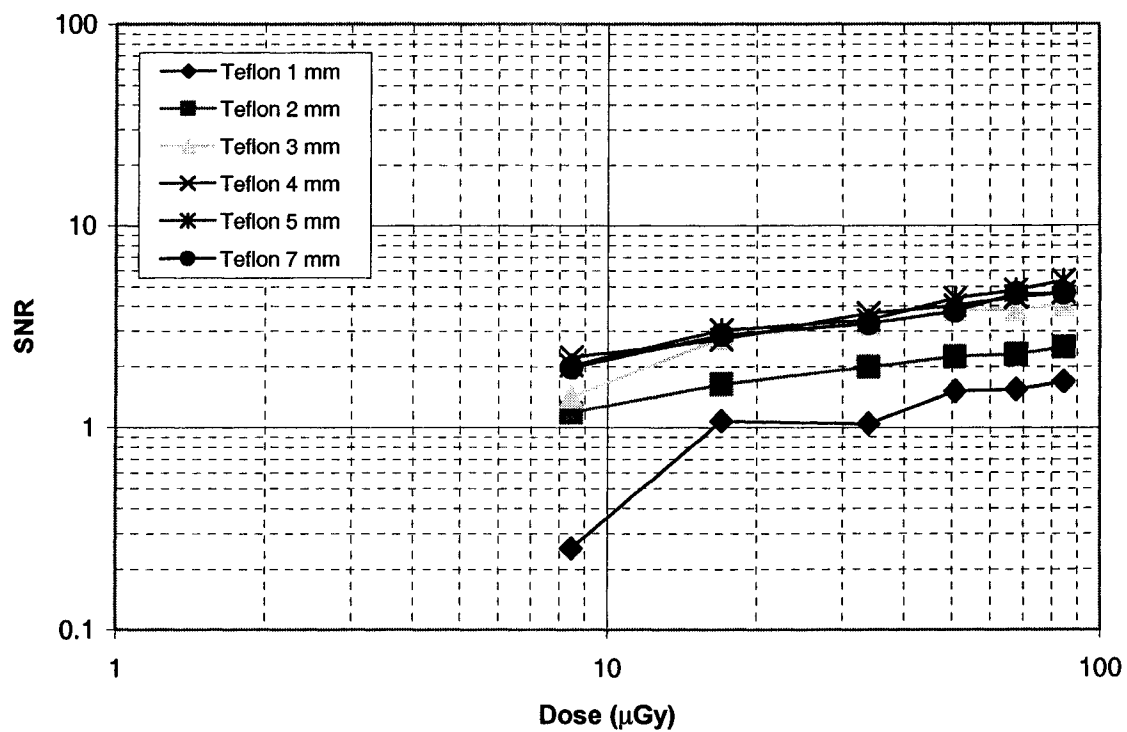


Figure 4.9. Rapport signal sur bruit des différentes régions de Teflon en fonction de la dose tel qu'obtenu avec le détecteur de 1 mm.

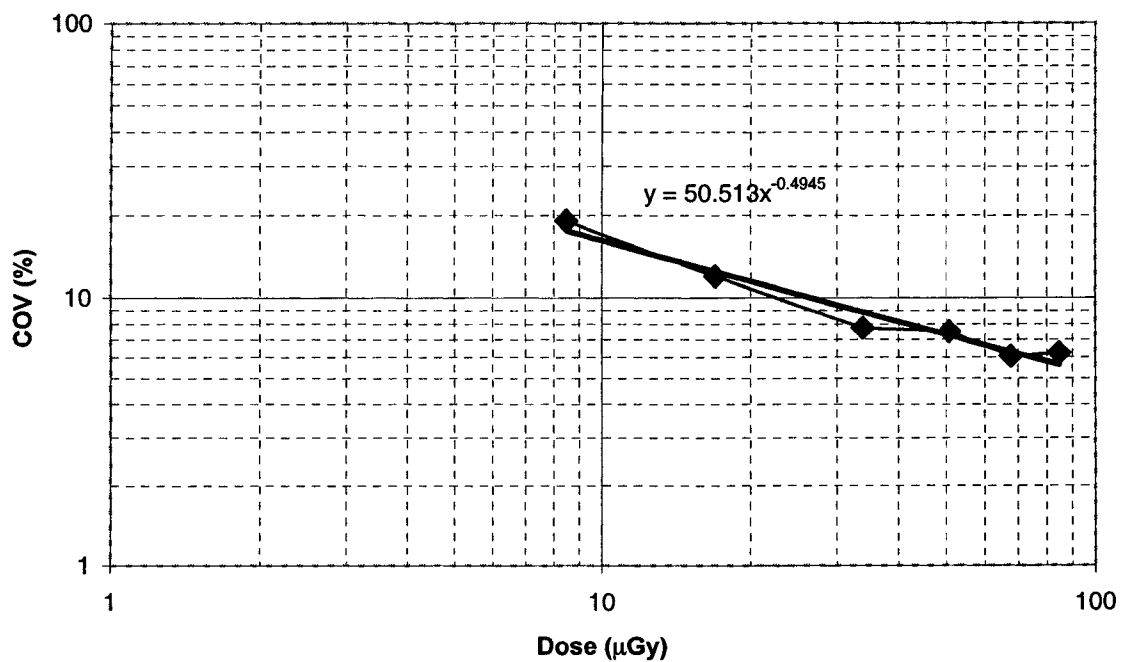


Figure 4.10. Coefficient de variation de la zone de Plexiglas en fonction de la dose pour le détecteur de 1 mm.

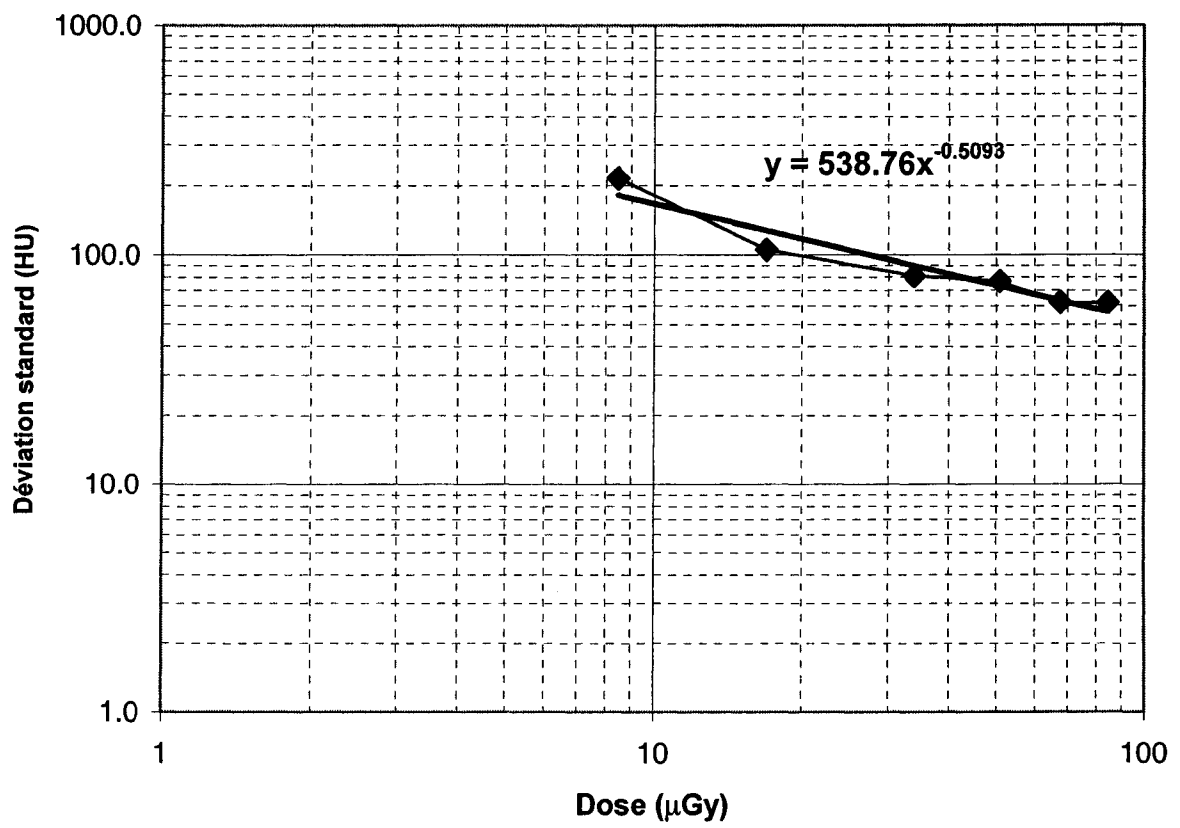


Figure 4.11. Déviation standard de la zone de Plexiglas en fonction de la dose pour le détecteur de 1 mm.

## 5. ANALYSE ET DISCUSSION

### 5.1 Observations générales

Les résultats précédents démontrent la faisabilité et le potentiel de l'imagerie TDM en mode comptage en utilisant des détecteurs TEP pour l'implantation dans un scanner TEP/TDM chez le petit animal. Les résultats obtenus dans cette étude pilote confirment que des matériaux de faible densité, tel des tissus biologiques, peuvent être identifiés en TDM par comptage de photons dans un objet de la taille d'une souris. Malgré que des photons monoénergétiques aient été utilisés, ce qui peut améliorer le contraste, l'acquisition de l'image en TDM fut rendue possible avec une très faible dose tout en permettant une détection adéquate des détails. Même avec un montage non-optimisé, tel qu'utilisé dans ce travail, il fut possible d'obtenir une résolution et un contraste suffisant pour permettre la localisation et l'identification de régions anatomiques pour un petit animal avec une dose aussi faible que 85  $\mu\text{Gy}$  et aussi peu que 7400 coups par trajectoire en moyenne.

En examinant les images de la figure 4.1 obtenues avec le détecteur de 2 mm, il est observé que les trous ou tiges de Teflon de 2 mm et plus de diamètre sont identifiables même pour le temps d'acquisition le plus court avec une dose calculée de 8.5  $\mu\text{Gy}$ . Cependant, le trou ou la tige de Teflon de 1 mm sont plus difficiles à distinguer du bruit dû au flou géométrique d'environ 0.75 mm causé par la grosseur du point focal de la source d'émission et par la taille du détecteur. Ces deux éléments sont des contraintes physiques majeures pour la qualité d'image au niveau de la résolution spatiale et du contraste et devront être améliorés lors des prochaines études. Le flou est notamment visible sur les contours de l'objet reconstruit et sur les contours des tiges ou trous. Les

tiges et les trous de 2 mm et moins peuvent difficilement être identifiés dans l'image en tant que zones circulaires. Les différentes structures sont mieux définies lorsque le temps d'acquisition est plus long, puisque la déviation standard de ces régions diminue et leur rapport signal sur bruit augmente. L'information tirée des rapports signal sur bruit permettra d'estimer à partir de quelle valeur l'œil humain identifie clairement une région du bruit, notamment par des études ROC (« Receiver Operating Characteristics ») (Barrett et Swindell).

Les images obtenues avec le détecteur de 1 mm (figure 4.6) sont mieux définies et présentent des contours nettement plus clairs. Il est possible de distinguer clairement la présence de toutes les régions d'air et de Teflon pour l'image obtenue avec la dose de 85  $\mu$ Gy. Cependant, à faible exposition, il est possible de distinguer plus difficilement les régions de 1 mm dû au bruit statistique dans l'image, bien que la connaissance, *a priori*, de la région aide à sa reconnaissance. Comme dans le cas des images obtenues avec le détecteur de 2 mm, les tiges ou trous de 2 mm ou moins ressemblent peu à des objets circulaires.

Il est important de remarquer que le nombre de comptes par trajectoire est plus élevé dans le cas du détecteur de 1 mm. Ceci n'est pas normal puisque la surface de détection du cristal de 2 mm est quatre fois plus grande. Cette anomalie est causée par la difficulté d'ajuster le seuil de détection déterminant si l'événement détecté est considéré comme un compte. L'électronique plus bruyante et instable au moment de l'acquisition avec le détecteur de 2 mm est mise en cause. Une électronique moins bruyante sera nécessaire pour des expériences futures puisque le signal de 60 keV pouvait à peine être distingué du niveau de bruit lors de certaines expériences. Étant donné le faible nombre

de coups par seconde obtenus avec le détecteur de 2 mm et la contamination par un niveau de bruit variable au cours de l'acquisition, l'analyse de bruit dans l'image n'a pas été effectuée pour prévoir la performance anticipée du système avec ce détecteur.

## **5.2 Analyse par régions d'intérêt**

### **5.2.1 Images obtenues avec le détecteur de 2 mm**

Même avec une dose très faible, le contraste fut suffisant pour permettre de distinguer le Delrin du Plexiglas, deux matériaux dont les coefficients d'atténuation linéaire diffèrent peu l'un par rapport à l'autre (moins de 15 %). Les HU calculés pour ces matériaux sont de 185 pour le Delrin, 0 pour le Plexiglas (référence pour la conversion en HU), -915 pour l'air ambiant et 580 pour le Teflon.

La valeur en HU de l'air ambiant aurait dû se situer autour de -1000 HU. La valeur de référence choisie à 0 HU pour le Plexiglas, dont le coefficient d'atténuation est légèrement plus élevé que celui de l'eau (Tableau 3.2), pourrait expliquer partiellement cet écart. Toutefois, même en prenant une valeur de calibration plus faible ou plus élevée afin de mieux imiter l'eau, la valeur de -1000 est impossible à atteindre étant donné le nombre non négligeable de comptes dans la région d'intérêt choisie pour l'air.

L'algorithme de reconstruction de la TEP pourrait également être mis en cause car il n'est pas entièrement approprié pour la reconstruction TDM. Ceci peut être causé par le filtre appliqué lors de la convolution qui introduit un gain d'une certaine valeur à la fréquence zéro. Une autre cause de cette anomalie peut être la normalisation effectuée à la fin de l'algorithme de reconstruction qui donne à l'image reconstruite le même nombre



de comptes en entrée (sinogramme) qu'en sortie (image). Une acquisition plus longue ne mène à aucune variation notable de cette valeur, ce qui permet d'affirmer que la précision statistique n'a aucun effet sur les valeurs moyennes des régions d'intérêt.

La valeur de l'air augmente par la suite à -750 HU pour la région de 5 mm de diamètre et continue à augmenter (la valeur absolue décroît) en fonction du diamètre de la région tel qu'indiqué à la figure 4.2. Le même effet est observé pour les tiges de Teflon. Ceci est un phénomène normal qui est analogue à l'effet de volume partiel en TEP. Plus une zone est petite, moins la valeur quantitative de celle-ci est exacte due à la contamination par des comptes provenant des trajectoires adjacentes. Cet effet s'amplifie lorsque les limites de résolution de notre appareil sont approchées. Dans le cas présent, cette limite se situe à environ 1.9 mm pour le détecteur de 2 mm. Cependant, le début de la décroissance est observé autour de 3-4 mm.

La valeur de la région d'air de 5 mm aurait dû plutôt se situer autour de -915 HU, comme ce fut le cas pour la région d'intérêt d'air ambiant. Cette anomalie peut en partie être causée par le logiciel permettant la création des régions d'intérêt qui n'est pas très précis pour effectuer des contours sur des régions aussi petites. En effet, le maximum de la valeur d'un pixel dans la région d'intérêt obtenue est environ quatre fois plus élevée que la valeur moyenne observée dans la plupart des cas. Il se peut donc que certains pixels se trouvant dans la mire aient été impliqués dans le calcul de la valeur moyenne de la région. Cette imprécision s'ajoute au contour flou, dont la cause fut énoncée précédemment, pour expliquer le phénomène de déviation de la valeur prévue pour l'air.

Il est également noté que le rapport signal sur bruit des différents matériaux augmente en fonction de la dimension des différentes régions. Comme il a été exposé

dans la section consacrée à la qualité d'image dans le chapitre de théorie (section 2.5), plus la résolution spatiale est faible, moins le contraste est important dans ces régions. Il devient alors plus difficile de distinguer ces régions. C'est pourquoi le rapport signal sur bruit des régions de 1 mm est généralement plus faible que le rapport signal sur bruit des régions de 5 mm. Ceci est expliqué par la diminution de la valeur absolue en HU des différentes zones en fonction de leur diamètre (figure 4.2). Il est observé que ces termes interviennent dans une soustraction au numérateur de l'éq. 2.38 du rapport signal sur bruit.

Le rapport signal sur bruit a également tendance à augmenter selon l'exposition. Théoriquement, celui-ci devrait augmenter comme l'inverse du carré de l'exposition puisque la déviation standard des deux matériaux intervient au carré et au dénominateur du calcul du rapport signal sur bruit (eq. 2.38). Le comportement observé n'est cependant pas celui attendu et peut être expliqué par le flou des différentes régions.

Le rapport signal sur bruit du Delrin, malgré que les tiges soient de 7 mm de diamètre, possède le plus petit rapport signal sur bruit à basse exposition parmi tous les matériaux. Cependant, son comportement en fonction de l'exposition répond plus à ce qui est attendu théoriquement, probablement à cause de la grosseur de cette zone.

### **5.2.2 Images obtenues avec le détecteur de 1 mm**

Les rapports signal sur bruit des différentes zones obtenues avec le détecteur de 1 mm suivent plus uniformément le comportement attendu que les rapports signal sur bruit obtenus avec le détecteur de 2 mm. La netteté des différentes régions, de même qu'un niveau de bruit électronique plus faible et stable, en est probablement responsable. La

tige de Teflon et le trou de 1 mm ont des comportements irréguliers comparativement aux autres régions, ce qui peut être expliqué par la difficulté à créer des régions d'intérêt précisément sur le contour d'une aussi petite zone.

Les HU obtenus dans les images sont de -880 HU pour l'air ambiant, -722 HU pour la région d'air de 7 mm et 450 HU pour la tige de Teflon de 7 mm. Les autres valeurs sont indiquées à la figure 4.7 en fonction du diamètre de la région pour l'acquisition de 50 secondes par trajectoire. Il est observé que les valeurs diffèrent un peu comparativement aux valeurs obtenues avec le détecteur de 2 mm. Une valeur de calibration différente et ne reflétant pas nécessairement le taux de comptage au moment de l'acquisition peut expliquer ce phénomène. En effet, il a été mentionné que le taux de comptage obtenu avec le détecteur de 2 mm était variable et beaucoup plus faible que ce qu'il aurait dû être. Dorénavant, les calibrations devront être effectuées dans une mire d'eau afin d'obtenir des résultats plus réalistes. Une électronique plus stable devrait également limiter ces incongruités et sera investiguée lors de travaux futurs.

La courbe de la valeur en HU calculée en fonction du diamètre présente la même allure que celle obtenue avec le détecteur de 2 mm. Celle-ci se met à décroître autour de 3-4 mm. La résolution théorique est, dans le cas du détecteur de 1 mm, égale à 1.6 mm ; ce qui représente une amélioration de 0.3 mm comparativement au détecteur de 2 mm. Compte tenu de l'amélioration relativement modeste obtenue avec le détecteur de 1 mm, il est normal de retrouver le même comportement pour les valeurs HU en fonction du diamètre des objets. Bien qu'il soit difficile pour le moment d'expliquer les causes exactes de ce phénomène, il apparaît plausible de l'attribuer aux effets de contamination dûs à la résolution spatiale limitée du système.

Le comportement de la variance de la région d'intérêt de Plexiglas suit quasi parfaitement le comportement en inverse du carré de l'exposition. À partir de cette courbe, il est possible d'estimer à quelle dose il serait possible d'obtenir un coefficient de variation de 1 % (Figure 5.1) ou une déviation standard de 10 HU. L'extrapolation mène à une dose de 3 mGy pour une telle valeur. Cette dose est bien en deçà de la limite de dose susceptible d'induire des effets thérapeutiques (Raaphorst 1999) tel qu'énoncé dans l'introduction, ce qui est très encourageant pour l'élaboration de notre système TEP/TDM basse dose.

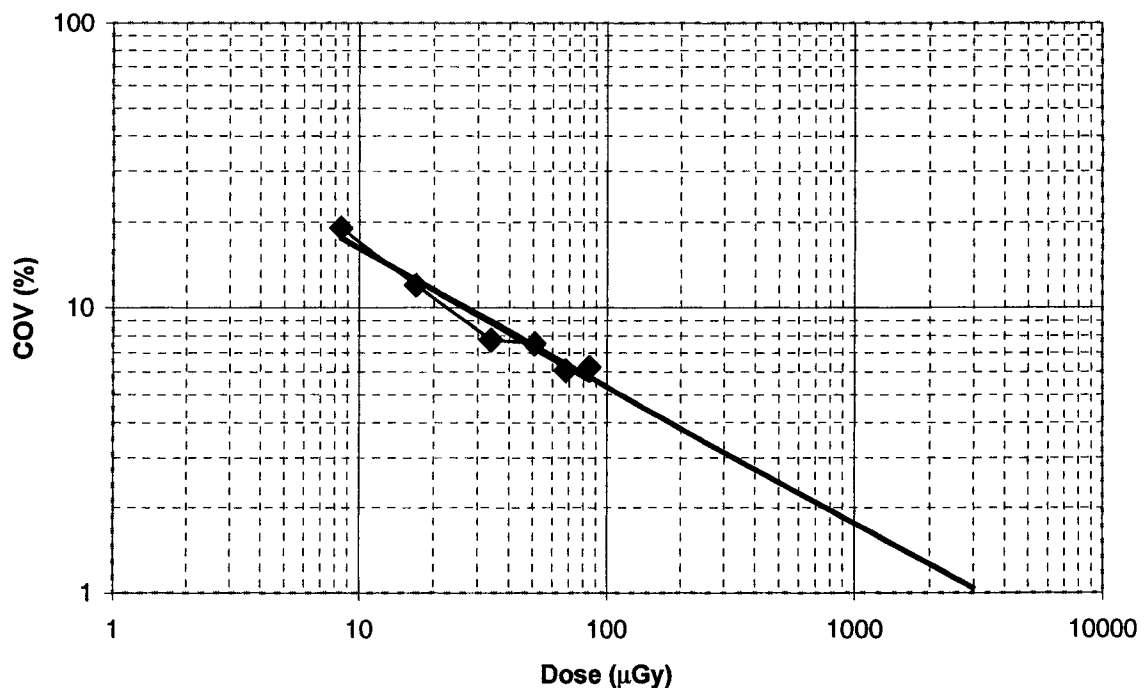


Figure 5.1. Coefficient de variation de la zone de Plexiglas en fonction de la dose. La valeur de 1 % est atteinte pour une dose d'environ 3 mGy.

Si la même opération est répétée mais en prenant cette fois-ci un standard de qualité d'image plus élevé, tel qu'utilisé pour les appareils d'imagerie clinique employés en imagerie diagnostique. La déviation standard d'une région uniforme d'eau se doit

d'être aux environs de 5 HU (Barrett 1981) ou un coefficient de variation de 0.5 %. Cette valeur est obtenue pour une dose d'environ 10 mGy (Figure 5.2). Puisque la déviation standard est diminuée de moitié, la dose utilisée pour obtenir cette précision à une même résolution spatiale doit être augmentée au carré. Donc la dose doit être quatre fois plus grande.

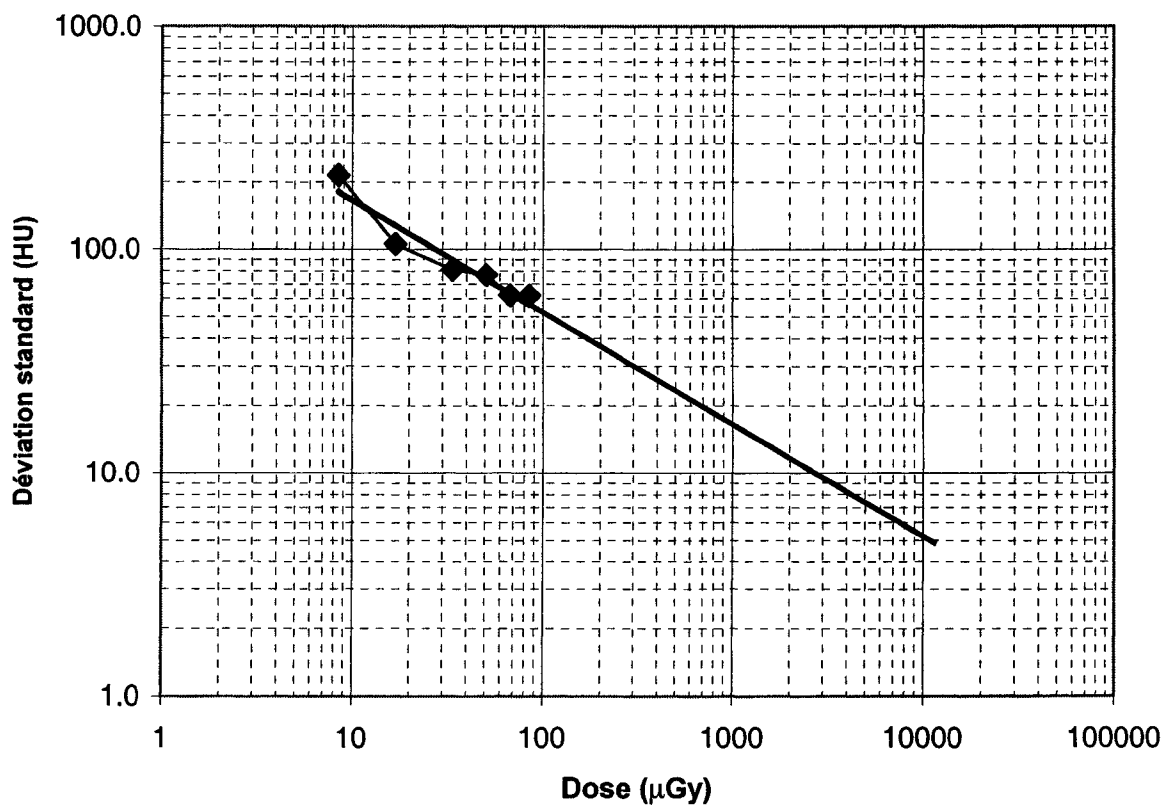


Figure 5.2. Déviation standard de la zone de Plexiglas en fonction de la dose. La déviation standard de 5 HU est atteinte pour une dose d'environ 10 mGy.

## 5.3 Conception d'un système d'imagerie TEP/TDM

### 5.3.1 Considérations géométriques

L'élaboration d'un système TEP/TDM doit se réaliser en gardant à l'esprit les tâches auxquelles servira cet appareil. Dans un cadre où l'imagerie multimodale moléculaire est le but principal à atteindre, il a été exposé durant l'introduction que l'appareil devait fournir de l'information quantitative de qualité en minimisant la dose absorbée par le sujet.

L'appareil à conceptualiser doit donc posséder une sensibilité optimale au rayonnement de 511 keV et minimiser l'exposition du sujet au rayonnement servant à la localisation spatiale de ses différents organes. Une géométrie de détection circulaire doit être employée afin d'obtenir une sensibilité géométrique maximale en détection TEP et TDM. Ceci nécessite donc une approche à la TDM de quatrième génération. Le tube à rayons-X doit pouvoir être inséré et retiré de l'intérieur de l'anneau de détection pour limiter la diffusion des photons d'annihilation de 511 keV sur celui-ci. Cette nécessité affecte directement le diamètre de l'anneau. Habituellement, ce dernier doit être petit afin de limiter l'anticolinéarité des photons émis suite à l'annihilation positron-électron et augmenter la sensibilité de l'appareil en augmentant l'angle solide de détection. Dans le cas présent, il faudra considérer un anneau plus grand en gardant à l'esprit le coût associé à l'augmentation du diamètre de l'anneau. Le plus petit tube microfocalisé possède un diamètre de 4 cm et est fabriqué par la compagnie FeinFocus. D'autres tubes plus petits pourraient être disponibles dans le futur avec la commercialisation des tubes à cathode froide par la compagnie Oxford Instruments entre autres.

Un autre point important à considérer lors de la conception de l'appareil est la magnification géométrique qu'il sera possible d'obtenir. Cette dernière permet d'améliorer grandement la résolution spatiale en plus d'augmenter la vitesse d'acquisition. Cependant la magnification est limitée par la taille de l'animal et l'angle conique d'émission de photons du tube à rayons-X. Idéalement, l'angle d'émission doit couvrir toutes les trajectoires lors d'une projection. Si tel n'est pas le cas, il est possible d'obtenir la moitié de l'ensemble des trajectoires par projection mais dans ce cas-ci, l'acquisition doit être effectuée sur 360°. Si la taille normale considérée d'une souris et d'un rat sont de 2,8 cm et 6,8 cm respectivement, l'angle conique minimale d'émission est illustré au graphique suivant (Figure 5.3). Ces valeurs sont obtenues pour un anneau réaliste de 20 cm de diamètre. Certains tubes possèdent des cônes d'illumination de 180°, mais pour la plupart, la cible est inclinée par rapport au faisceau incident d'électrons et possèdent un angle d'émission d'environ 45°.

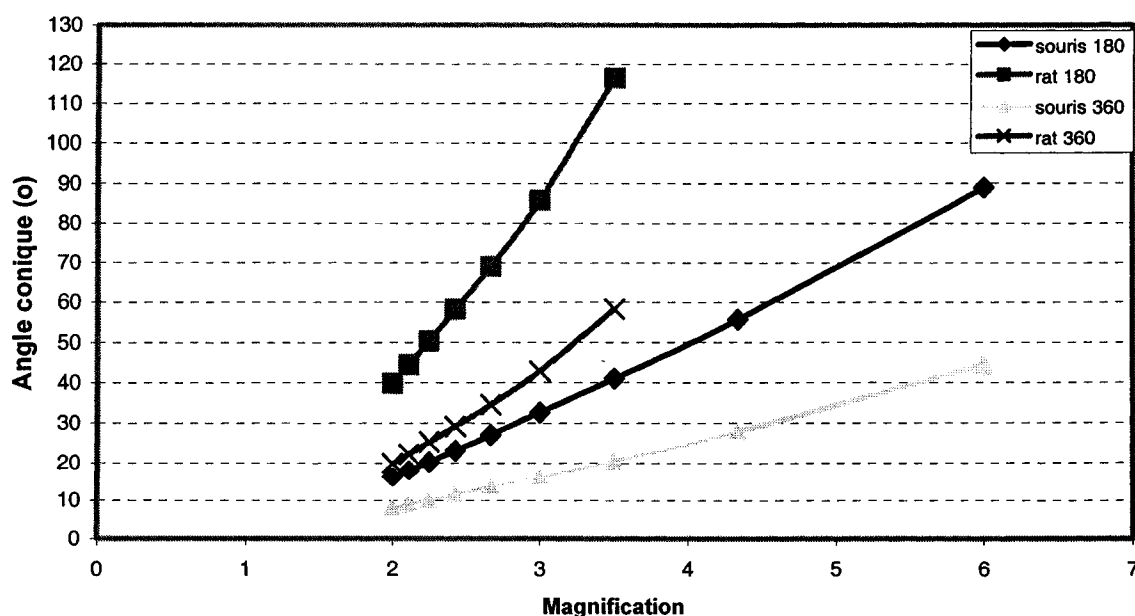


Figure 5.3. Angle d'émission nécessaire pour une magnification donnée sur une acquisition de 180° ou de 360°.

### 5.3.2 Résolution spatiale et performance

Des travaux menés par Paulus (Paulus 2000) permettent d'approximer la résolution spatiale par rapport à une dimension de détecteur, une géométrie et à la dimension d'un point focal d'émission de rayons-X donné. Il exprime la contribution du détecteur à la résolution spatiale par sa largeur à mi-hauteur (FWHM) selon

$$FWHM_d \approx 2.35 \left( \frac{1}{M} \right) \frac{\Delta x}{2} \quad (5.1)$$

où  $\Delta x$  est l'ouverture du détecteur et  $M$  est le facteur de magnification. La contribution de la source à rayons-X est pour sa part exprimée comme

$$FWHM_x \approx M \cdot X_f \quad (5.2)$$

où  $X_f$  est la largeur à mi-hauteur de la projection du point focal de la source. La résolution totale du système est obtenue en faisant la somme quadratique de ces deux termes.

$$FWHM_{tot} \approx \sqrt{FWHM_d^2 + FWHM_x^2} \quad (5.3)$$

La Figure 5.4 illustre la résolution spatiale qu'il serait possible d'obtenir pour différentes valeurs de magnification avec un cristal de 1 mm et un tube microfocalisé ayant un point focal de 50  $\mu\text{m}$ . Ce graphique indique qu'il existe une résolution spatiale minimale pour une magnification donnée. Cette magnification serait impossible à atteindre si le sujet est un rat puisque la source se trouverait à l'intérieur du sujet mais serait réalisable avec une souris si l'angle d'émission est suffisamment grand. Dans un cas plus réaliste, discuté précédemment, où l'angle d'émission serait de  $45^\circ$ , il est observé qu'il serait possible d'atteindre une résolution de 0.4 mm chez la souris et 0.5 mm chez le rat. En utilisant la même équation mais en appliquant les paramètres utilisés lors de nos



expériences, la résolution spatiale obtenue est de 1.9 mm et 1.6 mm avec les détecteur de 2 mm et 1 mm. D'où la difficulté de bien identifier les tiges ou trous de 2 mm et moins comme étant des objets parfaitement circulaires. Cette valeur aurait chuté à 1.2 mm et 0.6 mm en utilisant une source à rayons-X microfocalisée et un facteur de magnification de 2. Les discussions précédentes démontrent la nécessité d'utiliser une source ayant un point focal petit afin d'utiliser l'effet de magnification et d'améliorer grandement la résolution spatiale.

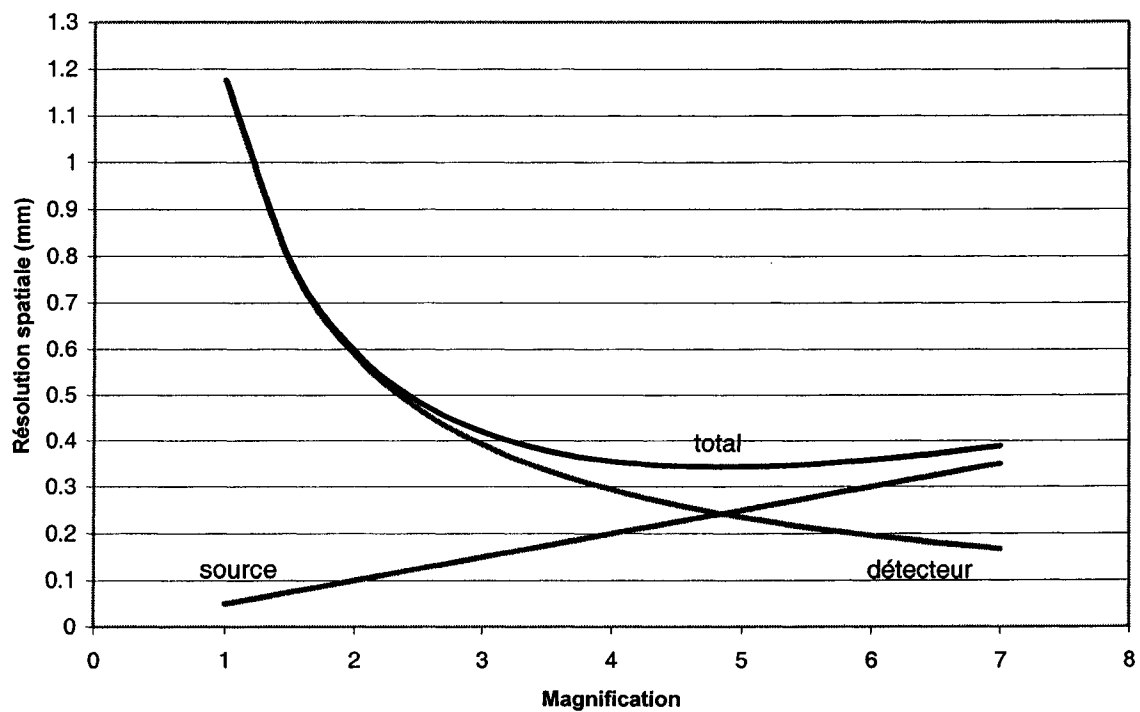


Figure 5.4. Résolution spatiale en fonction de la magnification. Contribution de la source, du détecteur et la combinaison des deux en fonction de la magnification.

## 6. CONCLUSION

Dans ce mémoire, il a été question d'un simulateur TEP/TDM utilisé pour obtenir des images TDM avec une électronique et des détecteurs pouvant être utilisés en TEP. L'introduction de ce mémoire a décrit brièvement l'utilité d'un appareil TEP/TDM pour la recherche en imagerie moléculaire et plus particulièrement sur un modèle animal.

La théorie présentée au deuxième chapitre a permis de voir les principes physiques concernant l'émission des rayons-X et leur interaction avec la matière biologique. Par la suite, une revue des différentes générations de scanners TDM a été présentée ainsi que les différents éléments composant un tel système. La reconstruction et les relations théoriques caractérisant un système TDM ont par la suite été décrites ainsi que la qualité d'une image obtenue en terme de résolution spatiale, bruit, contraste et ce par rapport à la quantité de dose utilisée. Finalement, le mode électronique de comptage de photons tel qu'utilisé sur le simulateur a été comparé au mode d'intégration.

Le matériel et la méthode ont ensuite été présentés dans le troisième chapitre. L'acquisition TDM fut rendue possible grâce à deux plateaux rotatifs sur lesquels reposaient la mire et la source de rayonnement. L'obtention du signal utile repose sur l'émission de lumière par un scintillateur suite à une interaction d'un photon de basse énergie. Le signal lumineux est par la suite lu par une APD branché à un préamplificateur de charge. Le signal électrique à la sortie de celui-ci est ensuite traité par un module de signal NIM et finalement par différents modules CAMAC. La mire et la source utilisées pour l'obtention d'images ont aussi été présentées. Finalement, la séquence

d'acquisition et la géométrie furent décrites ainsi que le traitement de données pour la reconstruction de l'image.

Les images obtenues avec des détecteurs de 2 mm et 1 mm ont été présentées au quatrième chapitre. La discussion qui a suivi au chapitre 5 permet de conclure que l'approche TEP/TDM proposée par notre groupe de recherche semble prometteuse. En effet, des images TDM ont été obtenues avec un simulateur reposant entièrement sur une électronique utilisée typiquement en TEP. Même si les images obtenues n'étaient pas parfaites, il fut possible de discriminer des matériaux de densités différentes s'apparentant aux tissus biologiques avec une très faible dose. Les extrapolations effectuées à partir des doses calculées permettent de croire que l'imagerie multi-modale à faible dose telle qu'énoncée au début de ce document est réalisable.

Il reste beaucoup de travail à effectuer afin d'optimiser les performances de cet appareil. La résolution sera grandement améliorée en utilisant la magnification et une source d'émission avec un point focal plus petit (de l'ordre de quelques dizaines de microns) tel qu'un tube microfocalisé. Ce dernier permettra également d'augmenter la vitesse d'acquisition lors de la prise d'images. En contrepartie, l'électronique devra compter les photons suffisamment rapidement pour s'assurer qu'il n'y ait pas saturation du système. Il sera également possible d'utiliser une énergie des rayons-X plus faible que la source de rayonnement utilisée dans les expériences décrites. Ceci permettra d'augmenter le contraste dans les images et de mieux identifier les différentes régions du sujet. Les algorithmes de reconstruction itératifs, exposés dans la théorie, devront également être explorés plus en détails afin d'améliorer la reconstruction d'images et l'interprétation de celles-ci.

Plusieurs notions ayant rapport à la qualité des images ont été décrites lors de la théorie mais n'ont pas été utilisées étant donné la longue durée d'acquisition et la grosseur de la source de rayonnement. Cependant, il sera important lors des expériences futures d'incorporer celles-ci dans nos résultats, afin d'adopter le même langage que les scientifiques du domaine de la radiologie pour convaincre ceux-ci de l'originalité de notre approche face à la TDM et par le fait même à la TEP/TDM. Ces notions seront investiguées davantage au cours de mon projet de doctorat.

## REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier Pr Roger Lecomte pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et m'avoir permis de travailler sur un projet aussi intéressant. Sa disponibilité et son soutien lors des moments plus difficiles en font une personne avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler. J'aimerais également remercier tous les membres du LabTEP, particulièrement Catherine M. Pepin et Marie-Eve Gauthier pour avoir maintes fois lu ce manuscrit et corrigé mes fautes d'orthographe. Leurs commentaires quant à la lisibilité et la compréhension de ce document leur sont redevables. Jules Cadorette et Daniel Rouleau pour leur aide dans la réalisation du montage: le temps que j'ai pris pour écrire cette ligne n'est nullement représentatif du temps qu'ils ont consacré pour m'aider dans cette entreprise. Martin D. Lepage pour son aide au niveau de la programmation du simulateur et pour tout ce qui ne concerne pas le laboratoire. Je voudrais également remercier M. Henri Dautet de PerkinElmer Optoélectronique pour m'avoir approvisionné en photodiodes.

Du côté personnel, durant ces longues années d'études, j'aimerais remercier ma famille pour m'avoir soutenu tout au long de mon séjour à Sherbrooke, 'There's nothing like home'. Mes nombreux colocataires et amis qui sont restés ici ou repartis à Montréal, bande de chanceux. Mes amis d'enfance, qui viennent me voir de temps en temps et me changent les idées. De même que tous les gens que j'ai côtoyés dans le cadre d'activités sportives à l'Université de Sherbrooke.

Merci !

## BIBLIOGRAPHIE

ARFELLI, F., ASSANTE, M., BONCIVINI, V., BRAVIN, A., CANTATOR, G., E CASTELLI, E., DALLA PALMA, L., DI MICHIEL, M., LONGO, R., OLIVO, A., PANI, S., PONTONI, D., POROPAT, P., PREST, M., RASHEVSKY, A., TROMBA, G., VACCHI, A., VALLAZZA, E., ZANCONATI, F. Low-dose phase contrast x-ray medical imaging, *Phys. Med. Biol.*, vol. 43, pp. 2845-2852, 1998.

ARNDT, U. W., LONG, J. V. P., DUNCUMB, P. A microfocus X-ray tube used with focusing collimators . *J. Appl. Cryst.*, vol. 31, pp. 936-944, 1998.

BALDELLI, P., TAIBI, A., TUFFANELLI, A., GAMBACCINI, M. Quasi monochromatic x-rays for diagnostic radiology, *Phys. Med. Biol.*, vol. 48, pp. 3653-3665, 2003.

BALTER M., Gene therapy on trial (news), *Science*, vol. 288, pp. 951-957, 2000.

BARRETT, H. H. et SWINDELL, W. Radiological Imaging : the theory of image formation, detection and processing. *Academic Press*, San Diego, 683 pages, 1981.

BEYER, T., TOWNSEND, D. W., BRUN, T., KINAHAN, P. E., CHARRON, M., RODDY, R., JERIN, J., YOUNG, J., BYARS, L. et NUTT, R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology, *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 41, no. 8, pp.1369-1379, 2000.

BOONE, J. M., SEIBERT, J. A. A comparison of mono- and poly-energetic x-ray beam performance for radiographic and fluoroscopic imaging, *Med. Phys.*, vol. 21, no. 12, pp.1853-1863, 1994.

BOONE, J. M., SEIBERT, J. A. An accurate method for computer-generating tungsten anode X-ray spectra from 30 to 140 kV; *Med. Phys.*, vol. 24, no. 4, pp.1661-1670, 1997.

BOYD, D. P., GOULD, R. G., QUINN, J. R., SPARKS, R., STANLEY, J.H.,

HERRMANNSFELDT, W. B. A proposed dynamic cardiac 3-D densitometer for early detection and evaluation of heart disease, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 26, pp.2724-2727, 1979.

CAHN, R. N., CEDERSTRÖM, B., DANIELSSON, M., HALL, A., LUNDQVIST, M., NYGREN, D. Detective quantum efficiency dependence on x-ray energy weighting in mammography, *Med. Phys.*, vol. 26, no. 12, pp. 2680-2683, 1999.

CARRIER, C., LECOMTE, R. Recent results in scintillation detection with silicon avalanche photodiodes, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 37 , no. 2 , pp. 209-214, 1990.

CHARRON, M., BEYER, T., BOHNEN, N. N., KINAHAN, P. E., DACHILLE, M., JERIN, J., NUTT, R., MELTZER, C. C., VILLEMAGNE, V., TOWNSEND, D. W. Image Analysis in Patients with Cancer Studied with a Combined PET and CT Scanner, *Clinical Nuclear Medicine*, vol. 25, no. 11, pp. 905-910, 2000.

CHATZIOANNOU, A.F., Molecular imaging of small animals with dedicated PET tomographs, *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 29, No. 1, pp. 98-114, 2002.

CHERRY, S. R., In vivo molecular and genomic imaging: new challenges for imaging physics, *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, pp. R13-R48, 2004.

DELBEKE, D., MARTIN, W. H., PATTON, J. A., SANDLER, M. P. Value of Iterative Reconstruction, Attenuation Correction, and Image Fusion in the Interpretation of FDG PET Images with an Integrated Dual-Head Coincidence Camera and X-Ray-based Attenuation Maps, *Radiology*, vol. 218, pp. 163-171, 2001.

ELBAKRI, I. A., FESSLER, J. A. Statistical Image Reconstruction for Polyenergetic X-Ray Computed Tomography, *IEEE Trans. Med. Ima.*, vol. 21, no. 2, pp. 89-99, 2002.

FONTAINE, R., BÉLANGER, F., CADORETTE, J., LEROUX, J. D., MARTIN, J.-P., MICHAUD, J.-B., PRATTE, J.-F., ROBERT, S., VISCOGLIOSI, N., LECOMTE, R. A data acquisition sub-system for distributed, digital, computational, APD-based, bimodal PET/CT architecture for small animal imaging, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, vol. 3, pp. 1733-1737, 10-25 Oct. 2003.

FORD, N. L., THORNTON, M. M., HOLDSWORTH, D. W. Fundamental image quality limits for microcomputed tomography in small animals, *Med. Phys.*, vol. 30, no. 11, pp. 2869-2877, 2003.

GIERSCH, J., NIEDERLÖHNER, D., ANTON G., The influence of energy weighting on X-ray imaging quality, *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A*, vol. 531, no. 1-2, pp. 68-74, 2004.

GLEASON, S. S., SARI-SARRAF, H., PAULUS, M. J., JOHNSON, D. K., NORTON, S. J., ABIDI, M. A. Reconstruction of multi-energy X-ray computed tomography images of laboratory mice, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 46, no. 4, pp. 1081–1086, 1999.

GOERTZEN, A. L., MEADORS, A. K., SILVERMAN, R. W. et CHERRY, S. R., Simultaneous molecular and anatomical imaging of the mouse in vivo, *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, pp. 4315–4328, 2002.

GOLDMAN, L. W., Principles of CT and the evolution of CT technology, *Categorical course in Diagnostic Radiology Physics : CT and US Cross-sectional imaging*, ed. L.W. Goldman and J.B. Fowkles, RSNA, Oak Brook, 2000.

GORE, J. C., TOFTS, P. S. Statistical limitations in computed tomography, *Phys. Med. Biol.*, vol. 23, no. 6, pp. 1176-1182, 1978.

GORE, J. C., MCCULLOUGH, E. C. Signal variance in computed tomography: the N1/2 syndrome, *Phys. Med. Biol.*, vol. 25, no. 1, pp. 153-155, 1980.

GRUENER, S. M., TATE, M. W., EIKENBERRY, E. F. Charge-coupled device area x-ray detectors, *Review of Scientific Instruments*, vol. 73, no. 8, pp. 2815-2841, 2002.

HASEGAWA, B. H., STEBLER, B., RUTT, B. K., MARTINEZ, A., GINGOLD, E. L., BARKER, G. S., FAULKNER, K. G., CANN, C. E., BOYD, D. P. A prototype high-purity germanium detector system with fast photon-counting circuitry for medical imaging, *Med. Phys.*, vol. 18, no. 5, pp. 900-909, 1991.

HENDERSON, E., MILOSEVIC, M. F., HAIDER, M. A., YEUNG, I. W. T. Functional CT imaging of prostate cancer, *Phys. Med. Biol.*, vol. 48, pp. 3085-3100, 2003.

HOLDSWORTH, D. W., THORNTON, M. M., Micro-CT in small animal and specimen imaging, *Trends in Biotechnology*, vol. 20, no. 8 (Suppl.), pp. S34-S39, 2002.



HOLDSWORTH, D. W., DRANGOVA, M., FENSTER, A. A high-resolution XRII-based quantitative volume CT scanner, *Med. Phys.*, vol.20, no. 2, pp. 449-462, 1993.

HOUNSFIELD, G. N., Computed Medical Imaging, *Nobel Lecture*, 1979.

HOWSEMAN, A., BOWTELL, R. W. Functional magnetic resonance imaging: imaging techniques and contrast mechanisms, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, vol. 354, pp. 1179–1194, 1999.

HSIEH, J., MOLTHEN, R. C., DAWSON, C. A., JOHNSON, R. H., An iterative approach to the beam hardening correction in cone beam CT, *Med. Phys.*, vol. 27, no. 1, pp. 23-29, 2000.

HSIEH, J. Computed tomography Principles, Design, Artifacts and Recent Advances, *SPIE Press*, 387 pages, 2003.

ICHALALENE, Z., JIANG, Z., KIEFFER, J.C., DORCHIES, F., KROL, A. CHAMBERLAIN, C. C. Image quality analysis for dual energy subtraction imaging with a femtosecond laser-based hard X-ray source, *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, vol. 7, no. 6, pp. 912–917, 2001.

ICRU, Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement, *Report 44 of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, Bethesda, MD, 1989.

IYER, M., BARRIO, J. R., NAMAVARI, M., BAUER, E., SATYAMURTHY, N., NGUYEN, K., TOYOKUNI, T., PHELPS, M. E., HERSCHMAN, H. R., et GAMBHIR, S.S. 8-[18F]Fluoropenciclovir: An Improved Reporter Probe for Imaging HSV1-tk Reporter Gene Expression In Vivo Using PET, *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 42, no. 1, pp. 96-105, 2001.

KHODAVERDI, M., PAULY, F. WEBER, S., SCHRODER, G., ZIEMONS, K., SIEVERING, R., HALLING, H. Preliminary studies of a micro-CT for a combined small animal PET/CT scanner, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, vol. 3, pp. 1605-1606, 4-10 Nov. 2001.

KNOLL, G. F. Radiation detection and measurement, 3rd edition *John Wiley & Sons* New York, 802 pages, 2000.

KOHN, H. I., KALLMAN, R. F., The influence of strain on acute x-ray lethality in the mouse J. LD50 and death rate studies, *Radiat. Res.*, vol. 5, pp. 309-317, 1956.

KOTRE, C. J. et and BIRCH, I. P. Phase contrast enhancement of x-ray mammography: a design study, *Phys. Med. Biol.*, vol. 44, pp. 2853-2866, 1999.

LANCASTER, J. Physics of medical X-ray imaging. Notes de Cours. University of Texas. disponible sur [http://ric.uthscsa.edu/personalpages/lancaste/DI\\_II.html](http://ric.uthscsa.edu/personalpages/lancaste/DI_II.html).

LECOMTE, R., CADORETTE, J., JOUAN, A., HEON, M., ROULEAU, D., GAUTHIER, G., High resolution positron emission tomography with a prototype camera based on solid state scintillation detectors, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* vol. 37, no. 2, pp. 805-811, 1990.

LECOMTE, R., CADORETTE, J., RODRIGUE, S., LAPOINTE, D., ROULEAU, D., BENTOURKIA, M., YAO, R., MSAKI, P., SCHMUTZ, G. Initial results from the Sherbrooke avalanche photodiode PET scanner, *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*, vol. 3, pp. 1353-1357, 21-28 Oct. 1995.

LECOMTE, R. Technology challenges in small animal PET imaging, *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A*, vol. 527, no. 1-2, pp. 157-165, 2004.

LEE, B., A knife-edge array field emission cathode, Thèse de doctorat, Université A&M Texas, 187 pages, 1994.

LEHMANN, L. A., ALVAREZ, R. E., MACOVSKI, A., BRODY, W. R., PELC, N. J., RIEDERER, S. J., HALL, A. L. Generalized image combinations in dual energy kvp digital radiography, *Med. Phys.*, vol. 8, no. 5, pp. 659-667, 1981.

MARZIANI, M., TAIBI, A., TUFFANELLI, A., GAMBACCINI, M. Dual-energy tissue cancellation in mammography with quasi-monochromatic x-rays, *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, pp. 305-313, 2002.

MASSOUD, T. F., GAMBHIR, S. S. Molecular imaging in living subjects : seeing fundamental biological processes in a new light, *Genes & Development*, vol. 17, pp. 545-580, 2003.

OGAWA, S., MENON, R. S., Kim, S.-G., UGURBIL, K. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain, *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, vol. 27, pp. 447-474, 1998.

PELIZZARI, C. A., CHEN, G. T. Y., SPELBRING, D.R., WEICHSELBAUM, R. R., CHEN, C.T. Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MRI images of the brain. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 13, pp. 20-26, 1989.

PAULUS, M. J., GLEASON, S. S., KENNEL, S. J., HUNSICKER, P. R., JOHNSON, D. K. High resolution X- ray computed tomography: an emerging tool for small animal cancer research. *Neoplasia*, vol. 2, pp. 62-70, 2000.

PEPIN, C. M., BÉRARD, P., LECOMTE, R. Assessment of reflective separator films for small crystal arrays, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, vol. 2, pp. 879-883, 4-10 Nov. 2001.

POMPER, M. G., Molecular Imaging: An Overview, *Acad Radiol* vol. 8, pp. 1141-1153, 2001.

PURDIE, T. G., HENDERSON, E., LEE, T. Y. Functional CT imaging of angiogenesis in rabbit VX2 soft-tissue tumour, *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, pp. 3161-3175, 2001.

RAAPHORST, G. P., BOYDEN, S. Adaptive response and its variation in human normal and tumour cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 75, no. 7, pp. 865-873, 1999.

SAOUDI, A., LECOMTE, R. A novel APD-based detector module for multi-modality PET/SPECT/CT scanners, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 46, no. 3 , pp. 479-484, 1999.

SCHELLINGER, D., DI CHIRO, G., AXELBAUM, S., TWIGG, H. L., LEDLEY, R. S. Early clinical experience with the ACTA scanner, *Radiology*, vol. 114, pp. 257-261, 1975.

SCHWEIZER, B., ECKENBACH, W., HARDING, G., MARTENS, G., SCHLOMKA, J.-P. Dose reduction options by monochromatic X-rays. *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2003 IEEE*, vol. 4, pp. 3004-3008, 19-25 Oct, 2003.

SEIMBILLE, Y., ROUSSEAU, J., BÉNARD, F., MORIN, C., ALI, H., AVVAKUMOV, G., HAMMOND, G. L., VAN LIER, J. E.  $^{18}\text{F}$ -labeled difluoroestradiols: preparation and

preclinical evaluation as estrogen receptor-binding radiopharmaceuticals. *Steroids*, vol. 67, pp. 765-775, 2002.

STICKEL, J. R., CHERRY, S. R. High-resolution PET detector design: modelling components of intrinsic spatial resolution, *Phys. Med. Biol.*, vol.50, pp. 179–195, 2005.

TAPIOVAARA, M. J., WAGNER, R. SNR and DOE analysis of broad spectrum X-ray imaging. *Phys. Med. Biol.*, vol. 30. no. 6, pp. 519-529, 1985.

TOWNSEND, D. W. et CHERRY, S. R., Combining anatomy and function: the path to true image fusion, *Eur. Radiol.*, vol. 11, no. 10, pp. 1968-1974, 2001.

VAN DER VEEN, F. PFEIFFER, F., Coherent x-ray scattering, *J. Phys.: Condens. Matter*, vol. 16, pp. 5003–5030, 2004.

WAHL, R. L., QUINT, L. E., CIESLAK, R. D., AISEN, A. M., KOEPPE, R. A., Meyer C. R. "Anatometabolic" tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity, *J. Nucl. Med.*, vol. 34 pp. 1190-1197, 1993.

WATT, J., DAVIDSON, D. W., JOHNSTON, C., SMITH, C., TLUSTOS, L., MIKULEC, B., SMITH, K. M., RAHMAN, M. Dose reductions in dental X-ray imaging using Medipix, *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A*, vol. 513, no. 1-2, pp. 65-69, 2003.

WEBB, P. P., MCINTYRE, R. J., CONRADI, J., Properties of avalanche photodiodes, *RCA Review*, vol. 35, no. 2, pp. 234-278, 1974.

YUE, G.Z., QIU, Q., GAO, B., CHENG, Y., ZHANG, J., SHIMODA, H., CHANG, S., LU, J. P., ZHOU, O. Generation of continuous and pulsed diagnostic imaging x-ray radiation using a carbon-nanotube-based field-emission cathode, *Applied Physics Letters*, vol. 81, no. 28, 2002.

ZAIDI, H., HASEGAWA, B. Determination of the Attenuation Map in Emission Tomography, *J. Nucl. Med.*, vol. 44, pp. 291-315, 2003.

ZHU, W., BOWER, C., ZHOU, O., KOCHANSKI, G., JIN, S. Large current density from carbon nanotube field emitters, *Applied Physics Letters*, vol. 75, no. 6, pp. 873-875, 1999.